

Pescando en Internet

RICARDO TOPOLANSKI

Contenido / Contents

Revisión del tratamiento prenatal con corticosteroides prenatales: ¿Qué ha pasado desde los doctores Liggins y Howie?

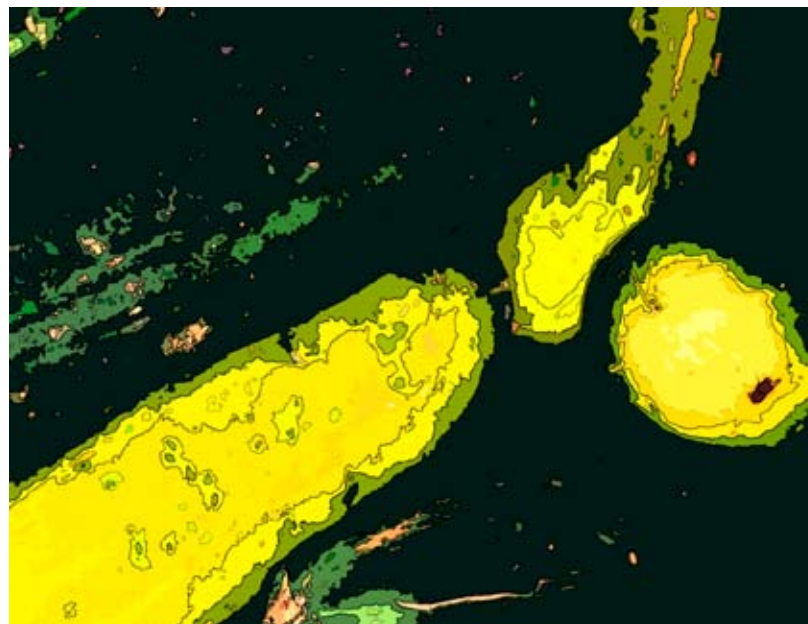
2

Viernes 22

MAYO | 2009

DIRECCIONES
Secretaría SGU.

Hospital «Pereira Rossell».
Br. Artigas 1550. Piso 2. CP 11.600.
Montevideo, Uruguay. sgubib@chasque.net



RT. Pepinos.

Esta imagen abstracta de colores cálidos y con mucho contraste, se originó a partir de una fotografía de un cajón de pepinos. ¿Pueden creerlo? El resultado aleatorio de la aplicación de filtros y luego su colocación en el espacio son el resultado de la manipulación o intervención informática de la imagen fotográfica original. Personalmente, encuentro muy difícil ejecutar una obra abstracta a partir de una superficie blanca (o de otro color) sobre la cual dibujar las manchas de color, sean cuales sean los medios empleados (óleo, acuarela, crayola o fotografía, etc.). Encuentro, en cambio, mucho más fácil y creativo el manejo cuidadoso de las herramientas infor-

máticas brindadas por programas especiales, como el llamado Photoshop, a partir de diversas imágenes fotografiadas tomadas *ex profeso* para ser “descuartizadas”, con el tan conocido método de “prueba y error”. Otro cantar será si gustan o no...

Las opiniones vertidas en *Pescando en internet* son exclusiva responsabilidad del autor y creador de este Boletín Electrónico, Dr. Ricardo Topolanski, salvo expresión de lo contrario. La selección de temas publicados no tiene ningún vínculo de interés con empresas o auspiciantes. Es una publicación apoyada y distribuida a través del padrón de socios de la SGU y de la SOGIU, pero no es ni representa la opinión oficial de ninguna de las dos sociedades.

ENVÍAN Y DIFUNDEN:

Sociedad Ginecotológica del Uruguay
Sociedad de Ginecotología del Interior del Uruguay



Secretaría SOGIU
18 de Julio 714. CP 60.000.
Paysandú, Uruguay
Fax: (598 72) 25335
info@sogiu.com

VISITE EL SITIO SGU
• <http://www.sguguay.org>

VISITE EL SITIO SOGIU
• <http://www.sogiu.com>



Siglas: ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; DAP, ductus arteriosus permeable; DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; ENaC, canales del calcio; HIV, hemorragia intraventricular; LPV, leucomalacia periventricular; MBPN, muy bajo peso al nacer; NIH, Institutos Nacionales de Salud; NICHD, Instituto Nacional de Salud Infantil y de Desarrollo Humano; PPT, parto de pretérmino; PT pretérmino; RN, recién nacidos; RPM, ruptura prematura de membranas; RPP, retinopatía de la prematuridad; SDR, síndrome de dificultad respiratoria; TTRN, taquipnea transitoria del RN.

Revisión del tratamiento antenatal con corticosteroides antenatales: ¿Qué ha pasado desde los doctores Liggins y Howie?

Yo diría que mucha agua bajo los puentes desde que asistí a la conferencia de Liggins en el Hospital de Clínicas en 1972 o 73. La doctora **Clarissa Conanno** y el doctor **Ronald J Wapner**, de la División de Medicina Fetal del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Centro Médico de la Universidad de Columbia, Nueva York, publicaron esta revisión en el JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, 2009;200: 448-56. Vale la pena leerla.

El parto de pretérmino (**PPT**) es un tema importante de salud pública en los EEUU (y en todo el mundo). Durante las últimas dos décadas la tasa de PPT subió a más del 30%: en 2005, 12.7% de los recién nacidos en los EEUU nacieron antes del término, el número más alto que se publicó hasta ahora. El PPT puede provocar serios problemas médicos y del desarrollo a largo plazo y, de acuerdo al Instituto de Medicina, estos nacimientos tienen un costo para la sociedad de 26 mil millones de dólares anuales, en ese país.

Las razones de este alarmante aumento no se conocen cabalmente aunque se piensa que el aumento se debería, parcialmente, a la edad materna avanzada para embarazarse (*mediados o fines de la 4ª década, es decir entre 35 y 40 años e incluso más – opinión personal*) y también por el aumento de las gestaciones múltiples como consecuencia de las tecnologías de reproducción asistida. Sin embargo, la mayor parte del aumento de los PPT se debe a los nacimientos de pretérmino tardíos monofetales entre las 34 y las 37 semanas. Todavía se sabe menos sobre la causa y las complicaciones de los PPT en esta población.

Las innovaciones en el tratamiento de los recién nacidos (**RN**) de pretérmino (**PT**) han ayudado a mejorar la sobrevivencia, particularmente en los neonatos de PT extremo. Sin embargo, a pesar de estas mejoras, el seguimiento de estos RN se dificulta por situaciones médicas complicadas que incluyen al síndrome de dificultad respiratoria (**SDR**), la hemorragia intraventricular (**HIV**), la enterocolitis necrotizante (**ECN**), la retinopatía de la prematuridad (**RPP**), el ductus arteriosus permeable y la sepsis. Los problemas a largo plazo, como la parálisis cerebral, las discapacidades visuales y auditivas, las dificultades de aprendizaje y los trastornos de conducta siguen siendo complicaciones de estos partos muy prematuros. (*Una lista dramática a tener presente.*)



Genoderm

ACETATO DE CIPROTERONA 2 mg + ETINILESTRADIOL 0,035 mg

Belleza y protección al alcance de toda mujer

Debe continuar la investigación para una mejor comprensión del PPT, lo mismo que para mejorar su tratamiento y su prevención. En este último término, se firmó como ley al decreto PREEMIE de diciembre de 2006, autorizando el aumento de los fondos federales para apoyar la investigación y la educación sobre prematuridad (*siempre en los EEUU; no sé qué se hace por aquí*). Hasta que se tenga una mejor comprensión del mecanismo subyacente de los nacimientos de PT, las pistas que conduzcan a su prevención, que son el objetivo primario de la medicina perinatal, son minimizar la morbilidad y la mortalidad neonatales. Actualmente, una de las intervenciones antenatales más importantes en este esfuerzo es el tratamiento con corticosteroides para los fetos destinados a nacer de PT.

Origen de esta práctica. Hacia fines de los 60, Graham Liggins estaba investigando los factores involucrados en el comienzo del trabajo de parto en un modelo animal con ovejas. Su hipótesis era que el feto producía sustancias que desencadenaban el trabajo de parto y que posiblemente serían hormonas esteroideas. En estudios *postmortem* encontró accidentalmente que los fetos prematuros de oveja expuestos a los corticosteroides poseían estructuralmente, pulmones más maduros que lo esperable y que también se hacían viables a una edad gestacional más temprana y que tenían menos dificultades respiratorias al nacer.

Liggins y su colaborador, el pediatra Ross Howie comprendieron el potencial de esta terapia para mejorar la función pulmonar en los recién nacidos RN de PT. En 1972 publicaron su artículo señero sobre los resultados de un ensayo aleatorizado controlado usando la administración materna de betametasona antenatal a fin de mejorar la función pulmonar del neonato de PT. En este estudio, la inyección de 1 ampolla de 12 mg de betametasona cada 24 hs, disminuía significativamente la incidencia del SDR de 15.6% a 10.0%. Nuevos estudios confirmaron estos hallazgos iniciales y mostraron una remarcable disminución en la mortalidad de los RN de PT después del tratamiento con betametasona, de 11.6% a 6.0%.

A pesar de que en muchos estudios se corroboraron estos hallazgos, ciertas preocupaciones acerca de la calidad de la evidencia y temores sobre sus efectos colaterales, hicieron que muchos médicos hesitaran en la adopción de este tratamiento como una práctica de rutina. Décadas más tarde, todavía relativamente pocos RN de PT se beneficiaban del tratamiento de corticosteroides antenatales.

Para dirigir esta controversia los Institutos Nacionales de Salud (**NIH**) de los EEUU organizaron una reunión de consenso a fin de revisar la evidencia obtenible sobre la seguridad y la eficacia de los corticosteroides antenatales. Citando los resultados de un metanálisis de 12 ensayos aleatorizados controlados, los NIH llegaron a la conclusión de que el uso de los corticosteroides antenatales disminuía significativamente la mortalidad neonatal, el SDR y la HIV sin que se hubieran comprobado riesgos a corto o largo plazo para el RN. El panel recomendó que los corticosteroides se administrasen a todas las mujeres en riesgo de tener un PPT entre las 24 y las 34 semanas de gestación. El Colegio (Norte)americano de Obstetras y Ginecólogos (**ACOG**) aprobó la declaración consensuada de los NIH sobre los corticosteroides antenatales. Después de estas publicaciones aumentó en forma dramática el empleo de los corticosteroides en los EEUU.

Desarrollo del pulmón fetal y la transición a la respiración. Aunque los corticosteroides tienen efectos sobre varios sis-

DIVINA 21
Drospirenona 3,00 mg - Ethinilestradiol 0,03 mg

Protección y bienestar al alcance de toda mujer

temas orgánicos del feto de PT, su efecto sobre el sistema pulmonar es el que está mejor descrito. Para el conocimiento del desarrollo del pulmón fetal es importante la comprensión de la acción de los corticosteroides sobre la función del pulmón durante la gestación.

El desarrollo pulmonar ocurre en múltiples etapas que están bien descritas. El desarrollo comienza durante la fase embrionaria en las primeras 6 semanas de gestación, durante las cuales se forman los brotes pulmonares y los segmentos broncopulmonares y el diafragma, que también se desarrolla durante este periodo y que es esencial para el desarrollo normal del pulmón fetal. Durante la llamada fase pseudo-glandular, desde la 7ª a la 16ª semanas, las vías de conducción aérea y el epitelio respiratorio se diferencian en pseudo pneumocitos precoces y en células ciliadas. Durante la fase canalicular, que dura desde la 16ª a la 26ª semanas, se completa la arborización de la vía aérea y, aunque disminuye el tejido intersticial, aumentan los capilares. Hacia el final de esta fase, se encuentran pneumocitos tipo I y tipo II en los alvéolos. La respiración se hace posible y los pneumocitos tipo II comienzan a producir surfactante, disminuyendo la tensión superficial de la interfase aire/fluido y previniendo el colapso alveolar hacia el final de la espiración. La fase sacular comienza aproximadamente hacia las 26 semanas y continúa hasta el término, el tejido intersticial disminuye y las paredes del espacio aéreo se adelgazan, haciendo que los intercambios gaseosos sean más eficientes; proliferan los pneumocitos tipo II y la producción de surfactante aumenta durante este periodo. La fase alveolar comienza hacia el final de la gestación y continúa después del nacimiento, existiendo aproximadamente 150 millones de alvéolos al nacer, que se duplicarán en los primeros pocos años de vida.

Hay 3 componentes clave para una función pulmonar efectiva, que deben producirse inmediatamente después del nacimiento para permitir la respiración: primero, los alvéolos deben mantenerse inflados (*o expandidos*), tanto durante la inhalación como durante la espiración, a fin de permitir un intercambio adecuado de gases, proceso se ve facilitado por el efecto de disminución de la tensión superficial por los fosfolípidos, que son secretados *in utero* por las células alveolares del tipo II a medida que se acerca el término. Segundo, el fluido pulmonar fetal debe ser expulsado suficientemente de los espacios alveolares, proceso que se inicia también *in utero* hacia el final de la gestación. En el pulmón fetal predomina la secreción de cloruros y a través de su transporte activo se segrega agua hacia la luz pulmonar, produciendo el líquido pulmonar requerido para el desarrollo normal. Durante la gestación tardía, el epitelio pulmonar cambia de una secreción activa de cloruros hacia una reabsorción del sodio y del líquido, lo que permite una rápida renovación del líquido pulmonar en el momento del nacimiento para lo que son esenciales los canales del sodio (**ENaC**), que están localizados apicalmente en las células, para la limpieza del fluido alveolar. Tercero, la resistencia vascular pulmonar debe disminuir de modo suficiente para permitir la que la expulsión cardiaca total transcurra a través de la circulación pulmonar. Esta transición se produce al nacimiento con la inhalación de aire por la respiración y cuando no se producen de modo normal una o más de estas adaptaciones, resultan trastornos tales como la enfermedad de la membrana hialina, la taquipnea transitoria del RN o la hipertensión pulmonar persistente.

Efectos del tratamiento antenatal con corticosteroides. Los corticosteroides endógenos son esenciales para el proce-

so del desarrollo normal del pulmón fetal. En los modelos animales, la concentración de corticosteroides no ligados aumenta durante la gestación tardía, simultáneamente con la fase activa de la maduración del pulmón. Por el contrario, cuando se elimina la función corticosuprarrenal, se retrasa el desarrollo del pulmón. De manera similar, los receptores homocigóticos de glucocorticoides en ratones en coma (KO) tienen pulmones poco desarrollados y no sobreviven. En estudios en seres humanos, las concentraciones de cortisol en el líquido amniótico y de los conjugados corticoides, producidos principalmente por el feto, aumentan en forma marcada al aumentar la razón lecitina/esfingomielina.

La administración antenatal de corticosteroides acelera el efecto de los corticosteroides endógenos, siendo el efecto bioquímico mejor descrito, el de la inducción de las células alveolares de tipo II, las que aumentan la producción de surfactante. Todas las proteínas, A, B, C y D, del surfactante aumentan del mismo modo que las enzimas necesarias para la síntesis de los fosfolípidos. De hecho, todos los componentes conocidos del surfactante se ven inducidos por el tratamiento.

El tratamiento con corticosteroides estimula también el desarrollo estructural del pulmón. Los pulmones de los fetos expuestos presentan un mayor volumen alveolar, un alineamiento más cercano de los alvéolos hacia los vasos sanguíneos y paredes más delgadas, comparadas con los fetos no expuestos de edad gestacional similar. Estos cambios de maduración provocan un mejor intercambio de los gases y de la función respiratoria neonatal. Es importante señalar que los fetos expuestos demuestran también un estímulo de la respuesta al tratamiento postnatal con surfactante.

El sistema beta-adrenérgico también es esencial para el desarrollo normal del pulmón fetal y para la transición neonatal. La liberación de surfactante y la absorción del fluido alveolar, puede ser estimulada por los agonistas beta-adrenérgicos y los receptores pulmonares beta-adrenérgicos aumentan también durante la gestación, en paralelo con el aumento de los glucocorticoides endógenos. En modelos animales, los corticoides exógenos también mostraron un elevado acoplamiento afín de los beta-receptores y de los específico-agonistas. El efecto beneficioso de los corticosteroides puede explicarse, en parte, por este efecto sobre el sistema beta-adrenérgico.

Es menos conocido que los corticosteroides gatillan efectos bioquímicos adicionales críticos para la función postnatal del pulmón. Entre estos se encuentra la expresión de ENaC, que se encuentra al máximo en el epitelio alveolar al término, facilitando la limpieza del fluido pulmonar perinatal. Se demostró que los corticosteroides aumentan la transcripción de las subunidades del canal del sodio, mientras que disminuyen su degradación. Por lo tanto, posiblemente los corticosteroides estimulen la limpieza del fluido pulmonar al nacimiento en los RN de PT por su efecto sobre la expresión y la función de los ENaC. Este efecto sobre la limpieza del fluido puede ser especialmente beneficiosa durante el PT tardío o tal vez en los RN de término.

Farmacología corticosteroide. Dos regímenes de corticosteroides antenatales son efectivos para promover la maduración fetal. La betametasona, administrada en 2 dosis de 12 mg intramuscular separadas por 24 hs y la dexametasona, administrada en 4 dosis de 6 mg intramuscular, separadas por 12 hs.

Estos agentes, que son estructuralmente similares, son corticosteroides fluorinados, que difieren sólo por un grupo metilo en la posición 16 del anillo D, con potencias genómicas equivalentes. Ambos cruzan la placenta en sus formas biológi-

amente activas, con niveles fetales de aproximadamente 30% de los niveles maternos logrados. Su actividad biológica es similar: ambos tienen una actividad inmuno-supresora débil y no tienen actividad mineralo-corticoide. Se necesitan dosis más bajas de betametasona o de dexametasona para obtener resultados terapéuticos en el feto, en comparación con las necesarias de prednisona o de hidrocortisona, debido a las diferencias en el acoplamiento (*binding*) con la albúmina, con la transferencia placentaria y con la actividad receptora.

La farmacocinética de estos dos agentes es sin embargo diferente: la betametasona empleada en la práctica clínica es una suspensión del fosfato sódico de betametasona y de acetato de betametasona. El fosfato sódico de betametasona es un éster soluble que se absorbe rápidamente, mientras que el acetato de betametasona es lentamente soluble por lo que brinda una acción sostenida, por lo que la betametasona tiene una vida media más prolongada y menos variaciones significativas que la dexametasona.

La dosis y el régimen de corticosteroides antenatales fueron elegidos de modo arbitrario y se desconoce cuál sea la dosificación óptima. Algunos autores argumentan que dosis menores serían igualmente efectivas, pero ningún otro régimen fue examinado de manera rigurosa en ensayos aleatorizados y controlados.

Elección del corticosteroide. De acuerdo con las guías del ACOG, tanto la betametasona como dexametasona son agentes aceptables para la promoción de la maduración fetal en las mujeres con riesgos de PPT. Sin embargo en un cierto número de estudios se trató de determinar cuál sería el mejor agente.

En 1999, Baud y col. analizaron retrospectivamente una cohorte de 883 RN nacidos entre las 24 y las 31 semanas y encontraron una tasa más elevada de leucomalacia periventricular quística (**LPV**) en los prematuros expuestos a la dexametasona que en los expuestos a la betametasona. Notablemente, los expuestos a la dexametasona tuvieron una tasa más elevada de LPV que los que no recibieron glucocorticoides y la LPV es la causa más frecuente de parálisis cerebral en los RN prematuros.

En 2006, Lee y col. compararon los resultados de RN de muy bajo peso al nacer (**MBPN**) de RN expuestos a la betametasona, a la dexametasona y sin tratamiento. En este estudio se incluyeron 3.600 RN del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (*National Institute of Child Health and Human Development [NICHD]*) del registro de la Red de Investigaciones Neonatales. Al contrario de lo señalado por los autores anteriores, éstos autores no encontraron diferencias en las tasas de HIV o de LPV entre ambos grupos. Sin embargo, no encontraron que la betametasona se relacionase con una disminución del riesgo de muerte neonatal, lo que está de acuerdo con metanálisis previos. Se observaron tendencias mayores a la disminución del riesgo de otros resultados adversos neonatales con la exposición a la betametasona, que con la dexametasona.

Más reciente es el trabajo de Feldman y col. que analizaron en forma retrospectiva una cohorte 334 RN de MBPN donde encontraron tasas más bajas de SDR y de displasia broncopulmonar (**DBP**) en RN expuestos a la betametasona comparados con la dexametasona. Otros resultados neonatales fueron similares en ambos grupos. En ningún estudio previo se habían demostrado más beneficios con la betametasona que con dexametasona para disminuir el SDR.

En pocos estudios se compararon directamente la betametasona y la dexametasona en lugar de comparar los resultados con un placebo y en general estos estudios sugerían que la primera era superior a la segunda. Se ha descrito por los expertos a la betametasona como el agente preferible para las mujeres en alto riesgo de PPT.

Se publicó recientemente el resultado del único ensayo aleatorizado y controlado comparando a ambos corticosteroides, conocido como el ensayo Betacode en el que se compararon los resultados de ambos tratamientos en 299 mujeres en riesgo de PPT. Los autores no encontraron diferencias significativas en las tasas de SDR, LPV y ECN, sepsis o mortalidad neonatal. Sin embargo, los neonatos expuestos a la betametasona tuvieron una tasa significativamente más elevada de HIV (17% vs 5.7%). Se excluyó del ensayo a las mujeres con corioamnionitis, que es un factor conocido por la HIV. Los resultados de este pequeño ensayo aleatorizado y controlado permiten sugerir que la dexametasona podría ser superior a la betametasona, lo cual está en conflicto con estudios previos.

Tomando en consideración el complicado proceso de la maduración fetal, es probable que la sutil variación en la estructura química pudiera afectar la función. Una variación en la afinidad por los receptores, la co-regulación del factor de transcripción o eventos post-traslacionales, pudieran contar para las diferencias entre ambos agentes. Efectos no genómicos, en los que la dexametasona es 5 veces más potente que la betametasona también juegan un rol. Por el momento, la evidencia existente es insuficiente para recomendar un esteroide en lugar del otro, para el tratamiento de las mujeres en riesgo de PPT. Se hacen necesarios ensayos adicionales aleatorizados y controlados que comparen a estos dos agentes, a fin de determinar cuál sea el agente preferible, lo mismo que régimen de tratamiento óptimo.

La evidencia acerca de una sola serie de corticosteroides antenatales. Desde el trabajo original de Liggins y Howie, se investigó en muchos estudios los efectos de la administración materna de corticosteroides antes del PPT. Crowley y col, publicaron en 1990 la primera revisión de conjunto sobre estos ensayos, que fue un metanálisis sobre 12 ensayos aleatorizados y controlados que involucró a más de 3.000 RN, en los que se encontró una significativa disminución del riesgo de padecer un SDR, una HIV y una mortalidad neonatal con una única serie sin efectos adversos significativos. Estos estudios llevaron a las declaraciones del consenso de los NIH y la aprobación del ACOG recomendando el empleo rutinario de corticosteroides antes del PPT entre las 24 y las 34 semanas de gestación.

En 2006, la revisión Cochrane publicó un puesta a punto del análisis de la literatura sobre corticosteroides antenatales y en esta revisión de 21 estudios, que involucraron a más de 4.200 RN, se comunicó una disminución del riesgo de muertes neonatales, del SDR y de la HIV. Se encontró que una única serie de corticosteroides antenatales disminuía el riesgo del SDR, de 16% a 17% (RR, 0.66; IC95%, 0.59-0.73). Al contrario de publicaciones previas, en este estudio se encontró una disminución del riesgo de ECN y de infecciones sistémicas en las primeras 24 hs de vida. Además, el análisis demostró que el tratamiento fue beneficioso incluso cuando el parto se producía menos de 24 hs después del tratamiento y que era seguro y efectivo en la circunstancia de una ruptura prematura de membranas (**RPM**) o de trastornos hipertensivos maternos. Es importante destacar que el tratamiento no se encontró relacionado con disminuciones intelectuales o de dificultades de aprendizaje o conductuales a largo plazo. Estos resultados permitieron sugerir que el tratamiento con corticosteroides an-

tenatales provocaba una menor incidencia de atraso del neuro-desarrollo de la niñez y de una posible parálisis cerebral.

La resucitación de RN de PT anterior a las 23 semanas e incluso antes se ha constituido en más rutinaria, sin que se tenga una evidencia clara que apoye este beneficio. Hayes y col. evaluaron recientemente la eficacia de una única serie de corticosteroides antenatales en neonatos nacidos a las 23 semanas de gestación y en su revisión retrospectiva sobre 181 neonatos, aquellos que fueron expuestos a corticosteroides antenatales tuvieron menos episodios de muerte (OR, 0.32; IC95%, 0.12-0.84). Los autores encontraron que sólo una serie completa de corticosteroides (definida por 2 dosis de beta-metasona separadas por 24 hs o 4 dosis de dexametasona separadas por 12 hs) se relacionaban con una disminución de los episodios de muerte (OR, 0.18; IC95%, 0.06-0.54). Como el SDR afectó a toda la población de estudio, los autores formularon la hipótesis de que el efecto beneficioso de los corticosteroides posiblemente se produjo en otros sistemas orgánicos.

Este estudio, lo mismo que un trabajo reciente de Tyson y col., permiten sugerir que una serie de corticosteroides antenatales podría mejorar en forma significativa las tasas de sobrevivencia en esta edad gestacional. Sin embargo, el manejo de pacientes a las que se administran los corticosteroides antenatales en esta muy temprana edad gestacional y que siguen embarazadas durante un periodo prolongado, sigue siendo incierto, debido al potencial de falta de respuesta al tratamiento a una edad tan temprana del desarrollo pulmonar.

Advenimiento de las series múltiples de corticosteroides. Después de haber revisado la evidencia, un panel de consenso de los NIH en 1994 sugirió que el beneficio óptimo del tratamiento con los corticosteroides antenatales se observó entre las 24 hs y los 7 días después de la iniciación del tratamiento y recomendó que eran necesarias más investigaciones para determinar si los efectos beneficiosos disminuían a partir de los 7 días y si era necesario efectuar un tratamiento adicional para estos fetos que seguían dentro del útero.

La extrapolación de datos de estudios de una serie única de corticosteroides, para evaluar la duración del efecto del tratamiento, probó ser problemática debido a que la mayoría de las pacientes que no parieron dentro de la primera semana después del tratamiento, siguieron embarazadas durante un importante periodo. Por ejemplo, en el trabajo original de Liggins y Howie, más del 70% de los embarazos se prolongaron durante más de 7 días después del tratamiento y continuaron hasta las 34 o más semanas. En estos embarazos se observó una incidencia del SDR menor del 5% lo que hace difícil determinar si existió un efecto de disminución de la serie original o si el efecto de maduración del tiempo, estaba oscureciendo la detección de cualquier diferencia.

En estudios adicionales se intentó clarificar la duración del efecto corticosteroide. En un análisis retrospectivo de neonatos tratados con corticosteroides antenatales y que nacieron entre las 28 y las 34 semanas de gestación, Vermillion y col., no encontraron diferencias en los resultados perinatales de los embarazos que parieron entre 8 y 14 días después del tratamiento, y aquellos que parieron dentro de los 7 días. De modo similar, Peaceman y col. examinaron los resultados de RN expuestos a los corticosteroides paridos a menos de la 34 semanas y no encontraron diferencias en los resultados entre los paridos después de 7 días del tratamiento en la comparación con aquellos que fueron paridos antes de los 7 días,

con la excepción de un incremento de la necesidad de un corto apoyo con respirador. Incluso entre los RN de MBPN, Sehdev y col. encontraron que, intervalos más prolongados desde la exposición hasta el parto, no parecían afectar los resultados neonatales.

Estos estudios permitirían hacer la sugerencia de que el efecto de una única serie de corticosteroides antenatales persiste más allá de los 7 días. Sin embargo, en estudios *in vitro*, se demostró que el incremento en la producción del surfactante después de la dexametasona es temporario y vuelve a sus niveles de control a los 6 días. (*Recordar que la betametasona tiene un efecto más prolongado.*) Tanto la edad gestacional en el momento de la administración, así como la edad gestacional en el momento del parto, pueden determinar también la longitud del efecto esteroideo. Ring y col. examinaron los resultados de los RN paridos entre las 36 y las 34 semanas después de una única serie completa de corticosteroides. Los resultados neonatales se compararon entre aquellos expuestos dentro de los 14 días anteriores al parto y aquellos expuestos posteriormente. Estos autores encontraron que, para los neonatos paridos después de las 28 semanas con un intervalo esteroide a parto de más de 14 días, este periodo se relacionaba con un aumento de la necesidad de apoyo de ventilación y del uso de surfactante.

Estos resultados conflictivos dejan a los clínicos en la duda de cómo manejar a las pacientes que recibieron corticosteroides antenatales más de 7 a 14 días antes y que todavía siguen en alto riesgo de tener un PPT. Aplazar tratamientos adicionales puede poner en riesgo a aquellos que sean paridos prematuramente pero, el tratamiento podría ser también dañino. Este dilema clínico se complica por el hecho de que los obstetras no están seguros quien tendrá todavía un PPT. Por ejemplo, aproximadamente 50% de las pacientes que recibieron una serie inicial corticosteroides no han terminado su embarazo 7 a 10 días después. McLaughlin y col. investigaron la precisión con que los médicos adecuaban la administración de los corticosteroides y observaron que las mujeres que fueron tratadas antes de las 28 semanas, tenían más posibilidades de parir más de 7 días después que las tratadas después de las 28 semanas. Las mujeres que recibieron corticosteroides debido a una placenta previa o a una incompetencia cervical, tenían más posibilidades de seguir embarazadas, mientras que las tratadas por un trabajo de parto de PT idiopático o por una hipertensión o preeclampsia, tenían más posibilidades de parir dentro de los 7 días. A pesar de las dudas iniciales para la adopción de una única serie de tratamiento antenatal y de la falta de evidencias que confirmara la seguridad y la eficacia de exposiciones adicionales, las series de corticosteroides repetidas se extendieron ampliamente al comienzo de la década de los 90. En una encuesta de 1996 entre especialistas en medicina fetal en los EEUU, 96% declararon que indicarían más de una serie de corticosteroides antenatales. Esta práctica fue similar a lo largo del planeta: en Australia, en 1998, se comunicó que se indicaban series múltiples y en 1999, en el Reino Unido, el 98% de los obstetras admitió que también las prescribían.

La repetición rutinaria de series múltiples de corticoides antenatales se hizo tan común, que los NIH reunieron una segunda conferencia de consenso para tratar este tema. El panel llegó a la conclusión de que no existían datos suficientes basados en ensayos aleatorizados y controlados en relación con la seguridad y la eficacia de la repetición de los corticosteroides, como para recomendar o no recomendar su uso y sugirieron que las series repetidas deberían reservarse para pacientes enroladas en estudios aleatorizados y controlados, de los que se estaban llevando a cabo o planeando cuatro,

en ese momento. Los datos de estas investigaciones fueron esenciales para llegar a una conclusión sobre la seguridad y la eficacia de la repetición de series.

El primer estudio de importancia que evaluó la administración semanal de series de corticosteroides se publicó en 2001 por Guinn y col. Fue un ensayo multicéntrico de mujeres embarazadas en alto riesgo de tener un PPT entre las 24 y las 32 semanas. Todas las pacientes recibieron una única dosis de corticosteroides de beta o de dexametasona, y se asignaron al azar a recibir betametasona o un placebo si seguían embarazadas después de 7 días. Los resultados primarios fueron un compuesto de morbilidades neonatales: SDR severo, DBP, HIV severa, LPV, ECN, sepsis o muerte perinatal.

Se efectuó un análisis intermedio planeado, después de haberse enrolado 308 mujeres, y la tasa del compuesto de morbilidad neonatal fue similar en ambos grupos (24% en la semanal y 27% en la única). Un análisis de fortaleza condicional, mostró entonces que la probabilidad de encontrar una diferencia significativa después del reclutamiento de las 1000 mujeres planificadas era menos de 2%. Como resultado de este análisis y de las crecientes preocupaciones, nacidas a partir de la literatura sobre animales, de las series repetidas de corticosteroides, se tomó la decisión de limitar el enrolamiento a 500 mujeres.

A la conclusión del estudio se habían enrolado 502 mujeres. Como se había anticipado no hubo diferencias en relación con los resultados primarios observados entre ambos grupos. La tasa compuesta de morbilidades neonatales fue de 22.5% en el grupo de dosis semanales y de 28% en el grupo de una serie única (RR, 0.80; IC95%, 0.59-1.10). Tampoco se observaron diferencias en relación con el peso al nacer o con la circunferencia craneana. La repetición de corticosteroides disminuyó de modo significativo los resultados, en el grupo que parió entre las 24 y las 27 semanas (77.4% vs 96,4%; RR, 0.80; IC95%, 0.63-0.98).

Se determinó también el efecto de los corticosteroides sobre los resultados neonatales individuales y se observó una disminución significativa en los SDR, definidos por el uso de surfactante o la ventilación mecánica durante 24 o más horas en el grupo de series repetidas (15.3% vs 24.5%; RR, 0.63; IC95%, 0.44-0.91). Se observó una tendencia hacia un aumento del riesgo de HIV y de corioamnionitis en el grupo de series repetidas; sin embargo, la mayor parte de estos eventos se produjeron en pacientes con RPM. La decisión de terminar la investigación no fue sin controversias. El análisis intermedio efectuado por el comité de monitorización de datos no encontró evidencias de daños, sino más bien que el estudio no tendría posibilidades de encontrar beneficios con la administración de dosis múltiples. Estos autores admitieron que las preocupaciones por la seguridad, publicados recientemente en animales y los estudios retrospectivos en seres humanos, tuvieron influencia sobre sus decisiones. Aunque las dosis repetidas bien podrían resultar beneficiosas en RN muy precoces, especialmente en la prevención del SDR, los riesgos de tal práctica todavía se cuestionan mucho, después de haber concluido esta investigación.

Los 18 centros de las Unidades de Medicina Materno-fetal de la red NICHD llevaron también a cabo una investigación aleatorizada y controlada sobre la administración de series repetidas de corticosteroides, en la que se enroló a mujeres embarazadas, tanto en gestaciones con fetos únicos como con gemelares, que estuvieran en riesgo de tener un PPT entre las 23 y las 31^{6/7} semanas, si habían recibido una serie de corticosteroides 7 a 10 días antes y las mujeres se designaron al

azar a series semanales de betametasona o a placebo. Los resultados primarios fueron un compuesto de morbilidad neonatal: SDR severo, HIV severa, LPV, enfermedad pulmonar crónica o muerte perinatal.

En el segundo análisis intermedio, el comité de seguridad y monitorización recomendó que se detuviera el enrolamiento, debido a la lentitud del reclutamiento y a los datos emergentes sobre animales. De modo similar al ensayo de Guinn y col. no se observó una disminución en los resultados primarios en el grupo de series de corticosteroides repetidas. Sin embargo, se observó en éstas una tendencia hacia una disminución del peso al nacer en los fetos expuestos. Se enrolaron 495 mujeres de las 2400 que se habían anticipado.

La tasa compuesta de morbilidad neonatal fue de 8.0% en el grupo de series semanales y de 9.1 en el grupo de una serie única, lo cual es una diferencia insignificante. Sin embargo, se observó una disminución en la morbilidad compuesta en un análisis previo planeado, de los RN que fueron paridos antes de las 32 semanas. Además, las morbilidades pulmonares de los RN (administración de surfactante, uso de la ventilación mecánica, ocurrencia de neumotórax) fue significativamente menor en el grupo de las series repetidas. Las tasas de intolerancia a la glucosa, la corioamnionitis y la endometritis postparto fueron similares en ambos grupos.

Se encontró una disminución de 95g en el peso al nacimiento de los RN del grupo de las series repetidas. Cuando se categorizaron los pesos al nacer dentro de múltiples de edad gestacional específicas del promedio, esta disminución resultó estadísticamente significativa. Cuando la disminución se evaluó por el número de series repetidas, los RN expuestos a 4 o más series resultaron estadísticamente más pequeños que los RN expuestos 0 a 3 series. Además, aquellos expuestos a 4 o más series tuvieron una mayor frecuencia de pesos al nacer menores que los percentiles 5° y 10°. No se observaron diferencias en la circunferencia craneana, la de los brazos o el índice ponderal. Aunque se demostró el efecto dosis-respuesta, no resultó claro si ello se debió al umbral de una antigua exposición requerida para disminuir el peso fetal o si el prolongado tiempo de exposición general tuvo un mayor impacto sobre el crecimiento fetal. Este estudio presentó las mismas limitaciones que el ensayo de Guinn y col. en el hecho de que el enrolamiento limitado disminuyó la fortaleza para detectar diferencias entre ambos grupos de estudio.

Crowther y col. de Australia y Nueva Zelanda publicaron el ensayo clínico aleatorizado y controlado más grande sobre corticosteroides repetidos. Fueron elegibles mujeres con gestaciones de menos de 32 semanas con alto riesgo de PPT, si habían recibido por lo menos 7 días antes una serie de corticosteroides, incluyéndose embarazos únicos, bi y trigemelares y las pacientes se distribuyeron al azar para una inyección semanal única de fosfato de betametasona o un placebo. El resultado primario fue la frecuencia del SDR.

La población de estudio fue de 982 mujeres. Los neonatos expuestos a corticosteroides repetidos tuvieron significativamente menos SDR (33% vs 41%; RR, 0.82; IC95%, 0.71-0.95). Estos neonatos tuvieron también menos enfermedades pulmonares severas, requirieron menos terapia con oxígeno y menos días de ventilación mecánica. Los escores (*valores*) Z para el peso y para la circunferencia craneana al nacimiento fueron más bajos en grupo de corticosteroides repetidos, pero no se observaron diferencias al ser dados de alta del hospital. No se observaron diferencias en la ocurrencia de HIV, LPV, ECN o RPP.

Los resultados de series múltiples de corticosteroides antenatales para el estudio de nacimientos de PT (*Multiple courses of Antenatal Corticosteroids for preterm birth Study* [MACS]) se presentaron recientemente en la reunión anual de Sociedad de Medicina Materno-fetal (*Society of Maternal Fetal Medicine*). Este diseño fue similar a los ensayos anteriores, excepto en que las pacientes recibieron series repetidas con intervalos de 14 días. El objetivo fue determinar si este régimen disminuía la morbilidad y mortalidad prenatales, sin el riesgo de un menor crecimiento fetal; en total se asignaron al azar 1858 mujeres y el resultado primario fue un compuesto de mortalidad neonatal, SDR severo, HIV severa, LPV, ECN o enfermedad broncopulmonar.

Los RN expuestos a series múltiples de corticosteroides antenatales tuvieron tasas similares de morbilidad y mortalidad comparados con el grupo de una serie única (12.9% vs 12.5%; OR, 1,04; IC95%, 0.77-1.39). Los RN de mujeres que recibieron series múltiples pesaron menos, significativamente, y tuvieron menores circunferencias craneanas. Los autores llegaron a la conclusión de que las series múltiples administradas cada 14 días no deberían recomendarse.

Se publicó reciente una revisión de Cochrane acerca de las dosis repetidas. Además de los ensayos descritos anteriormente, se incluyeron 49 mujeres de 2 investigaciones más pequeñas aleatorizadas y controladas y, en total, los 5 ensayos en este metanálisis incluyeron a más de 2000 mujeres. En estos estudios se determinaron únicamente series repetidas de betametasona, pero no de dexametasona, por lo que los resultados y las conclusiones no se aplican a esta última.

El tratamiento con series repetidas de corticosteroides se relacionó con una disminución en la ocurrencia (RR, 0.82; IC95%, 0.72-0.93) y en la severidad, de la enfermedad pulmonar neonatal (RR, 0.60; IC95%, 0.48-0.75); además, las series repetidas de corticosteroides produjeron a una disminución de la morbilidad severa en los RN (RR, 0.79; IC95%, 0.67-0.95). El promedio de peso no fue diferente en forma significativa entre ambos grupos de tratamiento y no se observaron otras diferencias significativas en los resultados que se determinaron y que incluyeron, a la mortalidad perinatal, la HIV, la LPV y las infecciones maternas. Los autores concluyeron que los beneficios agudos a corto plazo del uso de series repetidas de corticosteroides antenatales apoyaban su uso. Sin embargo, llamaron la atención de que no hay evidencias suficientes sobre los riesgos y los beneficios a largo plazo con este tratamiento.

Se publicaron recientemente los resultados a largo plazo de 2 ensayos aleatorizados y controlados de los niños de mujeres enroladas en el ensayo de Crowther y col., controlados a la edad corregida de 2 años por un pediatra del desarrollo y por un psicólogo. De los 1085 niños que estaban vivos a los 2 años de edad, se controlaron 1047 (96.5%) y los resultados primarios fueron, la sobrevida libre de discapacidades neurosensoriales mayores y el tamaño corporal medido por el peso, la altura y la circunferencia craneana. En esta evaluación, la tasa de sobrevida libre de discapacidades mayores no difirió en forma significativa en las medidas o en los escores Z para el peso, la altura o la circunferencia craneana. En el análisis por el número de inyecciones repetidas que se les dieron, no se observaron interacciones significativas para la sobrevida libre de discapacidades mayores o las medidas del crecimiento. También se determinaron un número de resultados secundarios y no se encontraron diferencias significativas en las tasas de asma, admisiones hospitalarias por enfermedades respiratorias, promedios de presión sanguínea o hipertensión, aunque casi un tercio de los niños en el estudio tenían presiones más altas que el 95° centilo.

Los autores reconocieron que aunque los resultados eran estimulantes, se necesitaban más seguimientos en estos niños puesto que las habilidades neuro-sensoriales a los 2 años de edad tienen un valor predictivo limitado para un desarrollo cognitivo eventual. La elevada incidencia de hipertensión en estos niños se atribuyó a la prematuridad, puesto que el estudio no mostró efectos de la repetición de los corticosteroides sobre la presión sanguínea. Este hallazgo concuerda con estudios previos sobre la presión arterial en la niñez y en la edad adulta.

Los resultados a largo plazo de la investigación de la NICHD/MFMU se publicaron en el mismo número del NEJM que la investigación australiana. Los niños fueron estudiados entre las edades de 2 y 3 años, corregidas. El resultado primario determinado fue el score en el Índice de Desarrollo Mental de Bayley (*Bayley Mental Development Index*) en relación con las medidas del peso, la altura y la circunferencia craneana. De 556 niños a los que se pudo hacer un seguimiento, 486 fueron examinados desde el punto de vista físico y neurológico y a 465 se les efectuó el test de Bayley. Los valores promedio (scores) de Bayley fueron similares en ambos grupos y no hubieron diferencias significativas en los scores entre los niños expuestos a más de 4 series de tratamiento y aquellos expuestos a menos series. Tampoco hubo diferencias significativas en relación con el promedio de peso, de altura y de la circunferencia craneana entre los grupos. El asma fue ligeramente menos frecuente en el grupo de corticosteroides repetidos ($P=0.05$) y no hubo diferencias significativas en la frecuencia de hospitalizaciones, convulsiones o neumonía entre ambos grupos siendo similar la presión sanguínea.

La parálisis cerebral se diagnosticó en 6 RN en el grupo de series repetidas, habiendo recibido todas más de 4 series de corticosteroides, pero ninguna tuvo complicaciones perinatales y 5 RN nacieron a las 34 semanas o después. Sólo se le diagnosticó parálisis cerebral a un niño en el grupo placebo, que nació a las 33 semanas. En general, el número de casos de parálisis cerebral fue pequeño y no revistió una significación estadística (RR. 5.7; IC95%, 0.7-46.7). Sin embargo, la ocurrencia en RN cercanos al término y en aquellos expuestos a 4 o más series, permite sugerir que debe tenerse cuidado en exponer a los fetos a múltiples series de corticosteroides.

En general, los resultados a 2 y 3 años de edad corregida parecen ser seguros en ambos estudios. Sin embargo, a pesar de la aparente seguridad, no existieron evidencias de beneficios a largo plazo para la repetición de las series.

Dosis de “rescate”. (Ver pescando anterior.) Es incierto el lugar que deba ocupar la administración repetida de series en la práctica clínica. Para determinar este tema, los investigadores emplearon un análisis de decisión, a fin de estimar la estrategia óptima de tratamiento. Caughey y Parer compararon diversos regímenes de corticosteroides antenatales, examinando los resultados de 5 diferentes estrategias: 1) dosis única; 2) dosis semanales; 3) dosis semana por medio; 4) dosis semana por medio sin pasar de 2 series y 5) dosis semana por medio sin series después de las 30 semanas y sin 2ª dosis después de las 32 semanas. La única estrategia que hubiera disminuido significativamente el número de casos de SDR y que no aumentase el número de muertes neonatales, fue la de una serie semana por medio con no más de 2 series. Desafortunadamente, este estudio se ve limitado por la pobreza de datos después de haber asumido los principales efectos de los corticosteroides. Sin embargo, la idea de limitar la repetición de series y de optimizar el momento adecuado de la administración requiere más estudios.

Una estrategia que se instaló en la práctica clínica, si datos que la apoyaran, fue la de administrar una dosis de “rescate”. En ésta, una serie inicial se administra cuando se anticipa un nacimiento de PT y si la paciente no pare en los siguientes 7 a 14 días y parece inminente un PPT, se repite una nueva serie. Una pequeña investigación retrospectiva apoya los beneficios de esta aproximación al tratamiento: Vermillion y col. incluyeron 152 mujeres en riesgo de PPT que recibieron una serie de corticosteroides antes de la 28ª semana y el grupo de tratamiento recibió entonces una 2ª serie de 12mg de betametasona. Comparado con los controles, el grupo de rescate tuvo una tasa de SDR más baja y menos días en el ventilador. Después de hacer los controles por factores de confusión, una dosis de rescate se relacionó independientemente con una disminución de la frecuencia de SDR, sin que se encontraran otras diferencias.

Peltoniemi y col. publicaron recientemente un ensayo aleatorizado y controlado sobre el uso de una única dosis de betametasona repetida. El estudio incluyó a 249 en riesgo de PPT inminente que habían recibido una serie de corticosteroides más de 7 días antes y no hubo diferencias entre el grupo de betametasona y el de placebo en los resultados primarios de sobrevivencia sin SDR o de HIV. En un análisis *post hoc* de los RN paridos 1-24 horas de la repetición del tratamiento, la betametasona se asoció con un aumento en la tasa de administración de surfactante (OR, 2.17; IC95%, 1.22-3.83). Entre los RN paridos después de más de 24 hs después del re-tratamiento, la betametasona tendió a disminuir la tasa de SDR, aunque los resultados no fueron significativos (OR, 0.55; IC95%, 0.22-.1.39). Como sólo una pequeña minoría de RN nació después de 24 hs, el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño como para detectar alguna diferencia. Las tasas generales de SDR en este estudio fueron extremadamente elevadas, incluso para una población de PT (tratamiento 52%, placebo 48%) que, posiblemente, influyeran sobre los resultados.

Otra preocupación acerca de la dosificación de rescate, es la dificultad de los obstetras para predecir con exactitud la necesidad de y el momento adecuado para indicar la dosis de rescate. Bogges y col. sugirieron que una dosificación de rescate completa se produciría sólo en cerca del 40% de los casos, por lo que se darían con frecuencia series de rescate innecesarias. Es posible que hasta que no se tengan mejores métodos de predicción del PPT se maximice la administración de esteroides y mientras tanto será necesario hacer ensayos aleatorizados y controlados antes de que pueda recomendarse el método.

Nuevas indicaciones del rol de los corticosteroides antenatales. Podría existir un rol para los corticosteroides antenatales aparte de la población de PT: en un amplio estudio dinamarqués de cohorte se confirmó recientemente el aumento de la morbilidad respiratoria en RN paridos por cesáreas electivas al término, en comparación con los RN en los que se intentó el parto vaginal. Se definió la morbilidad respiratoria como una taquipnea transitoria del RN (**TTRN**), el SDR o una hipertensión pulmonar persistente. El aumento del riesgo de morbilidad respiratoria se encontró a las 37 semanas, (OR, 3.9; IC95%, 2.4-6.5), a las 38 semanas, (OR, 3.0; IC95%, 2.1-4.3) y a las 39 semanas, (OR, 1.9; IC95%, 1.2-3.0). Los resultados permanecieron incambiables después de la exclusión de los embarazos complicados por diabetes, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y presentación podálica. Este hallazgo plantea la cuestión de si la administración antenatal de esteroides pudiera ser beneficiosa en esta situación clínica.

La sección Corticosteroides Antenatales para la Cesárea a Término (*Antenatal Steroides for Term Cesarean Section [ASTECS]*) estudió el valor de los corticosteroides administrados en cesáreas a término, de modo aleatorizado, con beta-metasona o sin tratamiento. En el estudio se enrolaron 998 mujeres, de las que 503 recibieron el tratamiento. Los corticosteroides disminuyeron la tasa de administración de cuidados especiales en la enfermería debido al SDR (RR, 0.46; IC95%, 0.23-0.93). Aunque sugestivo, este estudio no fue blindado y no se empleó placebo, el SDR fue definido de manera no convencional como TTRN (tasa mayor de 60), con gruñidos (*¿ronquidos?*), disminución o recrudescimiento nasal.

Los autores plantearon la hipótesis de que el tratamiento disminuiría las complicaciones al aumentar la expresión de ENaC y su función, permitiendo entonces que el pulmón se convierta, de un secretor activo de fluido a un secretor activo de sodio y de absorción de líquido. Debido a que los RN de término, incluso después de una cesárea electiva al término tienen una baja incidencia de morbilidad respiratoria, el número necesario para prevenir un caso de SDR o incluso una internación a cuidados intensivos prenatales, sería bastante alto. Por ejemplo, para embarazos por debajo de las 31 semanas, se necesitarían 5 fetos tratados para prevenir un caso de SDR; para RN entre las 31 y las 34 semanas, aproximadamente 15 RN requerirían tratamiento y a término, este número sería superior al 100%.

Para tomar la decisión de si el uso de los esteroides antenatales sería apropiado a una determinada edad gestacional, el número necesario para ser tratado debe balancearse con la frecuencia de la enfermedad. Aunque el riesgo del SDR es elevado por debajo de las 34 semanas, el número absoluto de RN que nacen en el periodo de PT tardío (34-37semanas) y de los que requieren internación en CTI neonatal por el SDR, es aún mayor. A las 34 semanas casi el 50% de los RN nacidos requiere internación intensiva; a las 35 semanas este número disminuye a 15% y a las 36 semanas a 8%. Se estima que 17.000 RN son admitidos a unidades de cuidados intensivos neonatales anualmente en los EEUU y datos preliminares permiten sugerir que los corticosteroides tendrán un efecto en la reducción de la morbilidad respiratoria en esta población. Si esto se confirma, el impacto será importante debido al gran número de RN paridos a esta edad gestacional que, actualmente, ocupan estas unidades. Son necesarias más investigaciones para comprender la eficacia y la seguridad de los corticosteroides en este periodo tardío y para entender más sus mecanismos de acción.

Conclusiones

El hallazgo accidental de Graham Liggins, del efecto beneficioso de la administración de corticosteroides antenatales es uno de los más importantes descubrimientos de la obstetricia. Aunque los clínicos, inicialmente, se encontraban dudosos para adoptar en la práctica este tratamiento, se produjo desde entonces una llamativa transición. Actualmente, los corticosteroides constituyen un tratamiento estándar para las mujeres en riesgo de PPT debido al significativo beneficio que confiere a los neonatos paridos entre las 24 y las 34 semanas de gestación.

El rol de los corticosteroides antenatales está siendo definido aún. Aunque los datos son menos robustos, pueden beneficiar también a los neonatos paridos antes de las 23 semanas. A través de un diferente mecanismo (expresión de los receptores ENaC), los corticosteroides antenatales pueden disminuir la morbilidad respiratoria en los neonatos paridos de PT en el periodo tardío y tal vez, de aquellos paridos por cesáreas al término. Quedan todavía preguntas sin respuesta, como

la duración del efecto de las drogas, la necesidad para y los riesgos del, re-tratamiento y cuál sería la droga ideal y su dosificación. En futuras investigaciones se deberán determinar estas preguntas, lo mismo que investigar más dentro de los efectos moleculares de la terapia corticosteroide y de la influencia que pudieran tener las variaciones genéticas, sobre la efectividad de aquella. Esta información podrá conducir al desarrollo de regímenes de tratamiento a la medida de los casos o a terapias alternativas para la maduración fetal.

RT