

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Modalidades terapéuticas con corticosteroides antenatales en el pretérmino

Therapeutic modalities with antenatal corticosteroids in preterm delivery

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez, MsC. Elizabeth Fernández Díaz, MsC. Plácido de la Rosa Blanco

¹ Hospital Ginecoobstétrico Provincial Docente "Mariana Grajales Coello", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Actualmente, el nacimiento pretérmino es uno de los problemas básicos en la atención perinatal, pues constituye causa de morbilidad, mortalidad y alteraciones del desarrollo en estos infantes. El objetivo del presente artículo es proporcionar una revisión bibliográfica sobre el uso de los corticosteroides en la reducción de complicaciones en los recién nacidos pretérmino. Se exponen los regímenes terapéuticos de dosis múltiple, única y de rescate, en busca del esquema que permita lograr mejor efectividad, reducir los efectos secundarios y que facilite la toma de decisiones. Se concluye que el régimen de dosis única ofrece mayores ventajas terapéuticas y menos efectos adversos.

Palabras clave: embarazada, parto pretérmino, corticosteroides, esquema terapéutico.

ABSTRACT

Preterm birth is one of the basic problems in perinatal care nowadays, because it constitutes a cause of morbidity, mortality, and changes in the development in these infants. The objective of the present work is to provide a literature review on the use of the corticosteroids in the reduction of complications in the preterm newborns. The therapeutic courses of multiple, unique and rescue doses are exposed, trying to find the regimen which allows to achieve better effectiveness, to reduce the secondary effects and to facilitate the decision-making. It is concluded that the regimen of unique dose offers greater therapeutic advantages and less adverse effects.

Key words: pregnant woman, preterm delivery, corticosteroids, therapeutic regimen.

INTRODUCCIÓN

Desde 1972, la Organización Mundial de la salud definió el término parto pretérmino (PP) como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días, desde la fecha de la última menstruación. Sin dudas, la prematuridad constituye uno de los más importantes retos de la medicina moderna, si se tiene en cuenta su alta incidencia por año, donde se esperan 14 millones de nacimientos

pretérmino, considerados por algunos expertos como una verdadera epidemia. En España se presenta en 5,9 % de los nacimientos aproximadamente; en Francia, en 7,2 % y se estima que en los EE.UU. en 11 %, lo que corresponde a unos 440 000 niños prematuros cada año.^{1,2}

La relevancia clínica de este problema está dada por ser una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad perinatal en el mundo. En este grupo de nacimientos aparece 68 % de la mortalidad fetal, 70 % de la mortalidad neonatal precoz y 69 % de la mortalidad perinatal.²

Por otra parte, la prematuridad es considerada, además, la primera causa de muerte infantil en el primer año de vida y aporta 50 % de las lesiones relacionadas con alteraciones del desarrollo. Los mayores problemas se van a presentar en aquellos con peso por debajo de 1500 gramos, en los cuales aparece la mayor parte de la morbilidad y la mortalidad.^{1,2}

Entre las principales causas de morbilidad grave y muerte neonatal precoz se encuentra el síndrome de *distress* respiratorio (SDR), que se produce como consecuencia del desarrollo inmaduro del pulmón, la infección neonatal, la hemorragia intraventricular (HIV), la retinopatía del prematuro y la displasia broncopulmonar.²

Hoy día, los esfuerzos para prevenir y detener el parto pretérmino no han logrado disminuir del todo dicho evento, por tanto, los componentes más importantes en su tratamiento son aquellos orientados a prevenir complicaciones neonatales, por ejemplo: uso de corticosteroides antenatales, administración de antibióticos a la madre para prevenir la infección neonatal y medidas tendientes a evitar lesiones del parto.^{2,3}

La administración de corticosteroides, cuando se puede prever el parto pretérmino, tiene gran valor, teniendo en cuenta que consigue la maduración de todos los parénquimas fetales como: pulmón, intestino y plexos vasculares periependimarios, sin lo cual aparecerían enfermedades o secuelas más graves en la evolución de los prematuros, como la enfermedad de la membrana hialina, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante.³

A partir de 1960, cuando se inició la primera investigación clínica aleatorizada sobre glucocorticoides antenatales, se recomendó el uso de dosis múltiples de estos; sin embargo, desde 2003 existen estudios que muestran peores resultados en los recién nacidos cuyas madres recibieron cursos múltiples de corticoides, y que, por el contrario, el seguimiento a largo plazo de niños expuestos intraútero, a una dosis única, mostró que no hubo efectos adversos en el crecimiento, desarrollo físico, habilidades motoras o cognitivas ni en el desarrollo escolar.⁴

Los elementos planteados motivaron a la revisión de este tema, considerado de primera línea en términos de medicina perinatal y que persigue como objetivo disponer de la información actualizada que permita a los obstetras la mejor toma de decisiones con el uso de los corticosteroides en el parto pretérmino.

DESARROLLO²⁻¹⁰

A través de los años, se han enunciado varias definiciones sobre recién nacido pretérmino. Era considerado prematuro el que tuviera un peso inferior a 2 500 gramos, independientemente de la edad gestacional, porque la obtención de esta a

veces se dificultaba, sobre todo cuando el nivel cultural de la población era bajo; sin embargo, se debe recordar que gran número de recién nacidos llamados prematuros no lo eran, pues la duración del embarazo había sido normal.

En 1970 se estableció que el peso al nacimiento debía relacionarse con la edad gestacional y que los niños nacidos antes de las 37 semanas debían llamarse pretérmino. Luego se le agregó que se consideraba un parto como muy pretérmino al que ocurre con menos de 32 semanas y extremadamente pretérmino con menos de 28 semanas; no obstante, ese no es el límite menor, se acepta como tal al parto que tiene lugar entre las 23-24 semanas y con un peso del recién nacido de 500 o más gramos.

Actualmente se conoce que en términos de prematuridad su significación no es sencilla, pues incluye categorías que antes no se tenían en cuenta, por ejemplo: la mayoría de las estadísticas no tienen en cuenta la inclusión de la mortalidad fetal como expresión de este problema de salud. Pudiera ser: prematuridad en nacidos vivos o prematuridad en nacidos vivos más nacidos muertos.

De acuerdo con la alteración que se presenta en el proceso reproductivo, la prematuridad también podrá quedar clasificada en: pretérmino espontáneo o idiopático (50 %), por rotura de membranas (25 %) y en el curso de una indicación médica (25 %).

A juicio de los autores, una clasificación importante es la de Lumley, que expresa la prematuridad en términos de la edad gestacional y su relación con el grado de madurez fetal: prematuridad extrema (de 23 a 27 semanas), moderada (de 28 a 31 semanas) y leve (de 32 a 36 semanas), sin lugar a dudas de valor en términos de supervivencia y además en estrategias de tratamiento; sin embargo, el tema relacionado con los esteroides gana cada vez más en utilización, pues se ha acordado unánimemente, usarla a partir de las 24 semanas de gestación.

El nacimiento pretérmino es causa de múltiples complicaciones, tales como:

- Síndrome de *distress* respiratorio
- Hemorragia intraventricular
- Enterocolitis necrotizante
- Anormalidad neurológica durante el seguimiento
- Displasia broncopulmonar
- Conducto arterioso persistente
- Infección neonatal por el estreptococo beta
- Retinopatía del prematuro
- Complicaciones asociadas al tratamiento
- Fetos muertos sin malformación
- Decesos neonatales

De esto se deriva que la atención al recién nacido pretérmino constituye una gran inversión desde el punto de vista económico. Al respecto Petrou, después de un análisis de 20 estudios, comprobó que el incremento de los gastos no solo se limitaba al período neonatal, sino que se extendía mucho más allá del alta hospitalaria. En los menores de 1500 gramos se determina que los costos aumentan por un múltiplo de 47, comparado con la media de todos los recién nacidos, por lo cual se deduce que a menor edad gestacional y peso mayor serán los costos.

La incidencia de dicho evento es diferente en países desarrollados y subdesarrollados, por ejemplo: 4,1 y 3,6 % en Japón y Suecia, respectivamente. En los países

latinoamericanos, el promedio es de 9 % y en regiones más subdesarrolladas como Bangladesh, de 50 %. Un rango establecido a escala mundial se aproxima entre 4 y 9 %.

De forma general, entre 75 y 78 % de las muertes en el período neonatal guardan relación con el parto pretérmino. De cada 100 niños que mueren anualmente antes de cumplir un año de vida, entre 60 y 80 nacen antes de las 32 semanas y fallecen antes de cumplir los 28 días de vida, por lo que la contribución de este grupo a la mortalidad infantil es de 60-80 %.

El parto pretérmino, especialmente el que ocurre antes de las 30 semanas, ha sido relacionado con la infección corioamniótica causada por una variedad de microorganismos y esto ha surgido como una posible explicación de muchos casos hasta ahora no explicados, de rotura prematura de membranas o trabajo de parto pretérmino o ambas cosas.

Se ha implicado a la infección subclínica del líquido amniótico como causa del trabajo de parto pretérmino; sin embargo, desde 1976 se sugirió que el trabajo de parto a término era iniciado por la activación de la fosfolipasa A2, la cual actúa sobre ácido araquidónico desde el interior de las membranas fetales, de modo que queda ácido araquidónico libre, disponible para la síntesis de prostaglandinas, acompañado de la aparición de un grupo de señales inflamatorias, lo que sugiere que este efecto siempre está presente y representa posiblemente una intensificación del parto pretérmino.

En 1981 se planteó que muchos microorganismos producen fosfolipasa A2 y por lo tanto, pueden desencadenar el trabajo de parto pretérmino.

Posteriormente, en 1994 en un notable experimento con monas Rhesus, se proporcionó la primera evidencia directa de que la infección desencadena el trabajo de parto pretérmino. El grupo de expertos inyectó estreptococos del grupo B en el líquido amniótico de monas Rhesus pretérmino y se midieron las concentraciones de las citoquinas y prostaglandinas. La concentración en el líquido amniótico aumentó aproximadamente 9 horas después de la introducción de las bacterias, lo que fue seguido en forma secuencial por la producción de las prostaglandinas E2 y F2 alfa y finalmente por la aparición de contracciones uterinas.

La complicación que con más frecuencia se describe en los recién nacidos pretérmino es el SDR, que se produce por un desarrollo inmaduro del pulmón al momento de producirse el nacimiento.

Este es un órgano crítico en la adaptación temprana a la vida extrauterina. La interrupción de la circulación fetoplacentaria durante el nacimiento, requiere que el recién nacido pueda lograr inmediatamente un intercambio gaseoso efectivo. Por lo tanto, la maduración pulmonar prenatal suficiente es un aspecto esencial del desarrollo intrauterino. La diferenciación del pulmón requiere una coordinación regulada cuidadosamente por procesos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos.

El producto final de estos hechos madurativos es un órgano con superficie adecuada, aporte sanguíneo suficiente y capacidad metabólica para mantener la oxigenación y la ventilación durante el período neonatal.

DESARROLLO DEL PULMÓN, SURGIMIENTO DE LA MEMBRANA HIALINA Y USO DE LOS ESTEROIDES^{3,4, 11-21}

En el desarrollo del pulmón se presenta un proceso dividido en 4 reconocidas fases: pseudoglandular, canalicular, sacoterminal y alveolar.

La primera se caracteriza por un comienzo temprano durante el período embrionario y termina alrededor de la semana 17 de embarazo. Se define el inicio del pulmón como un árbol epitelial, del cual derivan los bronquios y los bronquiolos. El epitelio de dicho árbol queda cubierto en su porción proximal de epitelio columnar y en la distal de epitelio cuboidal; estas constituyen las células alveolares inmaduras pneumocito tipo 2.

La segunda se desarrolla desde la semana 13 hasta la 25 aproximadamente, donde ocurre la invasión del epitelio cuboidal por los capilares y se constituyen para esta etapa las unidades respiratorias funcionales que son los acinos. Se señala que los túbulos acinares están revestidos internamente por células alveolares de tipo 2, derivadas de las de tipo 1.

La tercera, que va desde la semana 24 hasta el momento del parto, se define por el desarrollo de los sáculos, los cuales constituyen espacios de pared delgada con recubrimiento de una superficie de epitelio plano, compuesto por células alveolares de tipos 1 y 2. Posteriormente, los sáculos se convierten en conductos alveolares que dan origen a los alveolos. Las células alveolares de tipo 2 son las encargadas de la producción del surfactante que reduce la superficie de la interfase aire líquido. Este surfactante básicamente es lecitina.

La última fase, que inicia en la semana 29 de embarazo y se prolonga hasta la etapa posnatal, se caracteriza por el desarrollo alveolar, pues, una tercera parte del total de alveolos del adulto está conformada al nacimiento.

Después del parto, los alveolos aumentan en número hasta los 2 años y luego disminuyen este ritmo hasta los 8 años, luego de lo cual el pulmón solo aumentará de tamaño.

Para establecer la respiración posnatal, se requiere de fuerza considerable para contrarrestar la elevada viscosidad y la inercia del líquido pulmonar fetal que llena los espacios aéreos potenciales al nacer. Las elevadas presiones generadas durante las primeras respiraciones no solo son necesarias para la expansión, sino también para desplazar el líquido pulmonar y establecer una interfase aire líquido. A medida que el aire penetra en el pulmón y disminuye el diámetro de la vía aérea hacia la periferia, aumenta la tensión superficial en la unión entre el líquido pulmonar y el aire.

El surfactante pulmonar mejora el desplazamiento del líquido pulmonar y aumenta el área de la interfase aire líquido, sobre la cual se ejerce la presión. Una vez expandido el pulmón maduro, la capa de surfactante que recubre los alveolos y bronquiolos terminales tiende a aumentar la tensión superficial con volúmenes pulmonares elevados, de manera que promueve así su vaciamiento. La deficiencia neonatal de surfactante trae como consecuencia fisiológica el SDR.

Desde el reconocimiento de la deficiencia de surfactante pulmonar como un problema subyacente en los recién nacidos con dicho síndrome, se han realizado importantes esfuerzos experimentales relativos a la fisiología y a la biosíntesis de estas sustancias ricas en fosfolípidos, que recubren al epitelio respiratorio. Los avances de laboratorio

que han surgido y, a la vez, han permitido su aplicación clínica, son el desarrollo de pruebas de maduración pulmonar en útero.

En 1902 fueron descritas por primera vez las membranas hialinas pulmonares. En 1903, Hocheim detalló los síntomas y signos del SDR e identificó una cubierta membranosa en los pulmones de los neonatos que fallecieron poco tiempo después de su nacimiento. A partir de aquí y hasta 1950, se realizaron estudios morfológicos dirigidos hacia las membranas hialinas pulmonares o a las características estructurales del desarrollo del pulmón fetal, particularmente la fase pseudoglandular y canalicular al comienzo de la gestación. Durante este período se describieron, además, los efectos de la fuerza de superficie actuando en la interfase pulmonar aire líquido, lo cual proporcionó la primera observación experimental sobre la importancia potencial del surfactante pulmonar.

De 1950-1970 aproximadamente, se desarrollaron estudios clínicos sobre la fisiopatología del SDR, así como investigaciones básicas sobre la naturaleza y la función del surfactante pulmonar. Esta era de investigación comenzó con el reconocimiento de que la membrana hialina pulmonar es un fenómeno secundario inespecífico, producido por el daño tisular y la trasudación de proteínas hacia el alveolo.

Entre 1955 y 1957 se redescubrió el surfactante en espuma de edema pulmonar y en extractos pulmonares. Este avance culminó con la observación de que los pulmones de fetos inmaduros y de los recién nacidos fallecidos a causa del SDR, tenían deficiencia de surfactante, lo cual explica el colapso alveolar y proporciona una base para los procedimientos más racionales para la investigación y tratamiento de quienes presentan dicho síndrome. En 1959, antes del descubrimiento de los corticosteroides, el tratamiento de las embarazadas con parto pretérmino consistía en la administración de la hormona del cuerpo amarillo, a razón de 20 mg de Lutociclina o Prolutón por vía endovenosa y estrógenos a altas dosis, si no se había producido la rotura prematura de membranas; pero de aparecer este evento, se interrumpía el embarazo, independientemente de la edad gestacional.

Los estudios bioquímicos sobre la influencia estimulante de los corticosteroides sobre el pulmón fetal se iniciaron en 1960 con los trabajos de Liggins y Howie.⁴ Ellos observaron que las ovejas embarazadas que habían recibido glucocorticoides para inducir el trabajo de parto pretérmino, tuvieron corderos con una maduración pulmonar fetal acelerada y disminución de los problemas respiratorios al nacer. Luego de esta observación concluyeron la primera investigación clínica aleatorizada sobre glucocorticoides antenatales en humanos y encontraron que al administrar 24 mg de betametasona, en 2 ocasiones durante 24 horas, disminuía significativamente la incidencia del SDR, asociado con una reducción de la mortalidad perinatal en los recién nacidos con menos de 34 semanas.

En 1965, antes de que comenzaran a utilizarse en el mundo los glucocorticoides para inducir la maduración pulmonar, el tratamiento indicado por los obstetras era fundamentalmente profiláctico. Se basaba en tratar oportunamente las causas capaces de originarlas. Frente a una amenaza de parto pretérmino la conducta era intentar frenarlo cuando todavía este no estuviera en marcha, con más motivo si aparecían contracciones rítmicas, flemas sanguinolentas y aún más si se producía la rotura prematura de membranas, pero sin dilatación; hoy día estos aspectos se tienen muy en cuenta. En estos casos se indicaba reposo en cama, la Isoxsuprina (10 mg cada 8 horas), además de tranquilizantes como: Valium (5 mg cada 8 horas) o Librium (50

mg en inyección y luego 10 mg cada 8 horas), además de progesterona en dosis alta y, sobre todo, antibióticoterapia, con más frecuencia la ampicilina, en caso de rotura prematura de membranas y como profilaxis de la sepsis ovular.

A pesar de la evidencia, durante los años 80 e inicio de los 90 los corticosteroides antenatales fueron subutilizados. En 1983, después del descubrimiento de los inductores, el tratamiento abarcaba 3 pilares: Primero: betaadrenérgicos, se comenzaba con venoclisis hasta lograr una respuesta neta y después se continuaba con una dosis de mantenimiento por vías oral o parenteral según el producto. Los más utilizados eran Isoxsuprina (0,3 mg por minuto, por vía endovenosa), orciprenalina (entre 4-5 mg por minuto) y el Ritodrine (0,05 mg por minuto); Segundo: si la bolsa de las aguas se había roto y la mujer no estaba en trabajo de parto, añadían el tratamiento con antibióticos para que se difundieran en el líquido amniótico, por ejemplo, la ampicilina; Tercero: corticoides, empleaban la betametasona en dosis muy baja, a razón de 6 mg al día.

A partir de estos razonamientos, el Instituto Nacional de Salud realizó una reunión de consenso en 1994, para revisar tanto los riesgos potenciales como los beneficios de la terapia antenatal con los esteroides. El panel de expertos concluyó que la administración de estos reducía el riesgo del SDR, hemorragia intraventricular y la muerte neonatal, recomendando que todas las mujeres entre 24 y 34 semanas de gestación, que tuvieran amenaza de parto pretérmino debían considerarse candidatas a recibir corticoides antenatales, pues se demostró que estos aunque fueran administrados en un tiempo inferior a las 24 horas del parto, también disminuían los riesgos expuestos anteriormente. Por lo que concluyeron que debían ser utilizados aunque el parto fuera inminente.

En 1996, la Dirección Nacional de Atención Materno Infantil de Cuba realizó un curso taller donde, al tratarse el tema relacionado con la inducción de la maduración pulmonar en gestantes con amenaza de parto pretérmino, recomendaron el uso de esteroides, con dosis repetidas semanalmente hasta las 34 semanas. A partir de ese año se implementó esta política en el país, pues se alegó que el fin de todo tratamiento en estas pacientes es disminuir la incidencia del SDR, para lo cual se recomiendan esquemas de tratamientos entre las 28 y 34 semanas y tienen como finalidad la producción de surfactante. Posteriormente trabajos realizados en Buenos Aires usan los esteroides antenatales casi de forma rutinaria hasta las 30 semanas y con menos frecuencia entre las 30 y 34 semanas, siendo el principal argumento mantener de forma sistemática el efecto beneficio.

A partir de 1996 se observó la reducción en la incidencia de SDR en infantes que nacieron entre 48 horas y 7 días después del tratamiento, pero algunos estudios no demostraron su beneficio en niños que nacieron 7 días después de este. De modo que se consideró importante repetir las dosis en mujeres que tenían riesgo de parto pretérmino más allá de los 7 días después de iniciado el evento; sin embargo, el efecto beneficioso potencial de repetir el tratamiento está balanceado con un aumento del riesgo materno de infección y supresión de la función hipotalámica hipofisaria adrenal. Es conocido que los esteroides inhiben el crecimiento celular y la replicación del ADN.

Estudios en pequeños y grandes animales demostraron que los esteroides exógenos inhiben el crecimiento fetal e incrementan la tensión arterial y los valores de glucemia en la madre; en humanos, también se han obtenidos resultados similares en cuanto al peso en el momento del nacimiento, al riesgo de infección neonatal y al trastorno en la función del eje hipofisario adrenal del feto. Debido a esto comienzan las discrepancias

en relación con la conducta. French, 1999 y Esplín, 2000 plantearon alteraciones en el desarrollo de estos infantes y efectos adversos en el comportamiento de la niñez, por lo que recomendaron la utilización de una dosis única de corticosteroides; otros como Hasbargen (2001) y Thorp (2002) no mostraron diferencias entre los neonatos expuestos al tratamiento y los no expuestos. Surgió así la polémica internacional en cuanto a la mejor modalidad para su uso.

FARMACOLOGÍA DE LOS ESTEROIDES ^{3,22-25}

Es conocido que el cortisol endógeno deriva de su precursor que es el colesterol, después de una secuencia de pasos metabólicos bajo un estricto control enzimático, ellos actúan en el control de las tasas de múltiples enzimas, efectúan su acción mediante la unión esteroide receptor que de inmediato establece mecanismos de acción dentro del núcleo de la célula, este complejo se une al ADN y produce una regulación en la producción de proteínas específicas. Los esteroides poseen un número importante de acciones con efectos sobre el músculo liso, cardiovascular, renal y sistema nervioso central, además tienen efectos sobre varios sistemas enzimáticos e intervienen como modulador la inflamación y sobre el sistema inmune. Estos inhiben la división celular en varios tejidos, participan en la regulación electrolítica del organismo y realizan funciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas.

Los neumocitos de tipo 2 sintetizan y secretan el surfactante pulmonar, el cual está constituido por una fracción proteica y otra lipídica con la función de mantener la estabilidad alveolar y garantizar un buen funcionamiento del pulmón. Es conocido que los corticosteroides aceleran la maduración del pulmón fetal y, por lo tanto, previenen la aparición de la enfermedad de las membranas hialinas; también favorecen la diferenciación de los neumocitos de tipo 2, la distensibilidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo.

Por otro lado, el tratamiento con corticosteroides parece reducir la pérdida de proteína desde la vasculatura pulmonar dentro del espacio aéreo y, además, acelera el estado de aclaramiento del líquido pulmonar antes del parto. **Todos estos cambios son vitales en el proceso de transición de la vida intrauterina a la extrauterina y la adaptabilidad temprana del neonato al medio externo.**

Actualmente se desconoce si en el humano los efectos son totalmente reversibles, lo cual propicia que los niveles de surfactantes y otras proteínas retornen a sus concentraciones previas al tratamiento. Hasta el momento, la evidencia experimental señala que los efectos del surfactante después de su inducción en el pulmón fetal de animales pueden ser reversibles; esto ha quedado demostrado, ya que después de 4 horas de retirar el cortisol las tasas de transcripción del surfactante están reducidas.

Los glucocorticoides administrados durante el embarazo se unen a las proteínas transportadoras en la circulación materna, facilitan una distribución entre la circulación materna y fetal que es compleja e involucra un equilibrio entre las formas libres y unidas. La betametasona y la dexametasona se unen menos que el cortisol a las globulinas y a la enzima 11 beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, presente en la placenta y tienen la función de limitar el acceso de los esteroides maternos al feto, los inactivan. Solo la forma libre ingresa a la célula y se une a un receptor específico. Este complejo glucocorticoide receptor activado se une a los elementos de respuesta a los glucocorticoides, localizados a lo largo del genoma, luego de lo cual se incrementa la transcripción de genes específicos y el ARN mensajero resultante es transcrito en proteínas específicas.

La presencia o ausencia de estos receptores determina que un tejido en particular responda o no al estímulo del corticosteroide y su número limita la concentración hormonal máxima a medida que los receptores son copados.

El aumento en la velocidad de transcripción se inicia aproximadamente una hora después de la administración del corticosteroide y el máximo de incremento en el contenido de ARN mensajero y proteínas es entre 24 y 48 horas, respectivamente. Esto explica por qué el beneficio es máximo si el parto ocurre después de las 48 horas de la primera dosis de corticosteroides. Los regímenes recomendados usualmente conllevan una ocupación aproximada de 75 % de los receptores disponibles, lo que produce una respuesta fetal en los órganos blancos cerca del máximo y, por lo tanto, no se justifican dosis más altas o frecuentes.

Los corticosteroides causan citodiferenciación y cambios precoces en las proteínas responsables del desarrollo en, al menos, 12 tejidos diferentes; por otro lado, aceleran el ritmo de maduración sin alterar la secuencia y tienen efecto en: hígado, sistema gastrointestinal, páncreas, piel, riñón y cerebro.

En el pulmón tienen un doble efecto, pues no solo aumentan el surfactante, **sino que producen cambios estructurales tanto en las células epiteliales de la vía aérea como en los fibroblastos**. Estos últimos cambios no son reversibles una vez que ha pasado el tiempo de acción del corticosteroide, lo cual puede explicar que el efecto protector persista, aunque en menor grado, más allá de los 7 días, lo que no entra en contradicción con lo planteado anteriormente, en relación a una posible reducción del surfactante mostrada en experimento con animales.

Los efectos de los glucocorticoides en el pulmón en desarrollo son:

- Incrementan el surfactante alveolar y tisular.
- Aumentan la distensibilidad y el volumen pulmonar máximo.
- Disminuyen la permeabilidad vascular.
- Aumentan el aclaramiento del tejido del pulmón.
- Aumentan la respuesta al surfactante.

COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES REGÍMENES DE TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES^{3, 26-35}

En los últimos años, ha sido una polémica internacional la búsqueda del mejor esquema terapéutico para el parto pretérmino en relación con el uso de corticosteroides, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.

La utilización de los regímenes de dosis única demostró una marcada reducción del síndrome de *distress* respiratorio, la enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular. La biblioteca Cochrane publicó recientemente un interesante metaanálisis donde el empleo de corticosteroides en dosis única redujo el riesgo de SDR en 0,53 (95 % CI: 0,44 - 0,63). Se demostró, además, que disminuye la intensidad del SDR, se acompaña de menor estadía y reduce la necesidad del uso de surfactante; también se encontró una mejoría en la estabilización circulatoria, de modo que disminuyó la necesidad de suplementos de oxígeno y soporte ventilatorio.

En estos estudios quedó demostrado que no aparecieron efectos negativos en los niños que recibieron esta terapia en el seguimiento a largo plazo y no existieron diferencias cuando se compararon con aquellos que no recibieron terapia con corticosteroides. Una

de las investigaciones realizadas demostró en un seguimiento de los niños hasta los 20 años que no hubo diferencias entre los que recibieron tratamiento a dosis única y el control sin tratamiento.

Los posibles riesgos en que quedaba incluida la madre se relacionaron con corioamnionitis y endometritis, pero Crowley encontró igual frecuencia de infección materna en las que recibieron el tratamiento a dosis única y en quienes no lo recibieron.

Uno de los grandes dilemas en relación con el uso de tratamiento único se relaciona con el tiempo de su efectividad en la protección de los pretérmino, pues después de 7 días se cuestionaba su efectividad en cuanto a la protección.

Liggins (1972), al comparar a sus pacientes utilizando dosis única con grupo control demostró una significativa reducción del SDR en los fetos nacidos entre el segundo y séptimo días, pero no encontró diferencia significativa cuando el nacimiento de los fetos fue de 7 días o más. El grupo colaborativo de la terapia con corticosteroides obtuvo resultados similares y la duda, desde el punto de vista internacional, consistía en que si se perdía la efectividad en los recién nacidos tratados cuando el parto se producía después de 7 días.

Como consecuencia de los resultados encontrados surgió un movimiento de médicos que comenzaron a introducir la terapia con dosis repetidas, quienes sugirieron el empleo de tratamientos con frecuencia semanal. En diferentes latitudes se comenzó con la utilización de esta terapéutica, entre ellos Australia, Reino Unido y EE. UU.

Los estudios de dosis repetidas, se han realizado en su gran mayoría en animales: Whalter, Polk y Pratten, en conejas; Stewart, en ratonas y Engle y Dunlop, en chipancés; estos estudios abarcaron la información mayoritaria.

Estas investigaciones, desde el punto de vista funcional, informaron mejoras en el pulmón, distensibilidad, incremento del volumen pulmonar y de la producción del surfactante, así como aumento de la producción de enzimas antioxidantes y disminución de los radicales libres. Por último, se mostró mejoría en el desarrollo alveolar y de los parámetros ventilatorios; sin embargo, los resultados de estos estudios en el sistema nervioso central, han demostrado alteraciones de la mielinización del nervio óptico, disminución del diámetro del ojo y engrosamiento de retina. Otros hallazgos también han mostrado alteraciones en el nervio ciático y disminución del volumen cerebral, así como también reducción del número de neuronas en el hipocampo.

Un aspecto de gran atención internacional es el relacionado con los reportes de disminución en el peso fetal y de algunos órganos, como expresión de resultado adverso en los que recibieron tratamientos repetidos; sin embargo, son escasos los estudios realizados en humanos y, más que todo, no concluyentes en muchos casos por muestras con análisis retrospectivo y diseños inadecuados.

La biblioteca Cochrane, en un análisis reciente de 5 estudios aleatorizados, que incluía 2000 mujeres entre 23 a 33 semanas, demostró que la dosis repetida se asoció con una reducción del riesgo de ocurrencia y severidad de enfermedad pulmonar neonatal con RR 0,60 IC 95%. Las investigaciones sugieren que los corticosteroides a repetición pueden ser efectivos cuando se administran antes de las 30 a 32 semanas de gestación, pero se asocian a efectos adversos como la reducción del peso al nacer y

del peso placentario. Seguidamente, en 2 estudios posteriores no se obtuvo diferencias significativas en el peso y circunferencia de la cabeza, aunque en uno de estos sí hubo un incremento, pero no significativo en la incidencia de parálisis cerebral.

Un estudio de dosis múltiples de corticosteroides en 1 900 pacientes demostró que este esquema no ofrece beneficio adicional comparado con los cursos de dosis única y que se asocia a una disminución significativa del peso al nacimiento. Otro análisis reciente, relacionado con 19 estudios aleatorizados, reveló que el uso temprano de corticosteroides proporcionó mayor supervivencia y extubación en los primeros 7 días del nacimiento, mostrando menos desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, pero se asoció a una alta incidencia de sangrado gastrointestinal y perforación a este nivel, así como un incremento de parálisis cerebral y desarrollo neurológico anormal en algunos infantes, por lo que los beneficios no parecen superar los riesgos.

Se señala que la dexametasona prenatal por largo tiempo produce efectos adversos sobre las funciones del hipocampo, estos descubrimientos están en la línea de los estudios en animales. Otros datos en humanos señalan que las neuronas del hipocampo parecen reducir su densidad después de regímenes de betametasona antenatal, esta también induce temporalmente una reducción de las tasas de variación del corazón fetal, así como una disminución de movimientos corporales y respiratorios relacionados con la disminución de ritmos diurnos cardíacos. También se señalan cambios dados por acortamiento en la forma de la onda Doppler de los vasos fetales, básicamente en la arteria umbilical. Estos elementos se deben tener en cuenta para una mejor vigilancia fetal.

En muchos estudios retrospectivos han sido evaluados los riesgos-beneficios al comparar cursos de tratamientos repetidos con esquemas únicos, donde la mayoría de los esquemas repetidos sugieren que existen beneficios por la disminución del riesgo de SDR y enfermedad pulmonar, así como disminución del uso de oxígeno en los que recibieron estos esquemas, de manera que se podría pensar que los tratamientos repetidos serían ideales para los casos que se mantienen en riesgo de parto pretérmino por varias semanas, sin que aconteciera el parto; sin embargo, los estudios realizados demuestran reducción del peso fetal, de la circunferencia cefálica y mayor riesgo de sepsis neonatal, incluso hasta se ha hecho referencia a la presencia de síndrome cushingoide neonatal después de múltiples dosis, aunque en otros trabajos no se han encontrado estos hallazgos.

Aunque los corticosteroides son potentes drogas, actualmente se sugiere que un curso de administración única antenatal es de beneficio para el infante; no obstante, aún no está clara la evidencia que justifique los esquemas de dosis múltiples, por lo cual no se consideran recomendables. Debe recordarse que los corticosteroides son drogas potentes, pero con graves efectos adversos y que el impacto en el desarrollo tardío no está esclarecido.

De forma general se carece de la evidencia científica necesaria en humanos para recomendar el uso sistemático de los regímenes repetidos, en la mayoría de los estudios se presenta la posibilidad de sesgo de selección.

TRATAMIENTO DE RESCATE ^{3, 11, 12, 22, 30, 31, 36}

Este esquema ganó en seguidores en los últimos años, el cual está concebido para recibir una dosis inicial y posteriormente un segundo y último tratamiento a los 7 o

más días después del primer tratamiento, cuando esté en los inicios del trabajo de parto.

En relación con este esquema hay pocas informaciones en la bibliografía médica que den crédito a su empleo. En un estudio donde se comparó a 89 mujeres con dosis única con 63 controles, las que recibieron dosis de rescate presentaron disminución de del SDR y menor estadía en la ventilación mecánica, aunque esta investigación carece de la fuerza científica suficiente por el tamaño pequeño de la muestra, por ser retrospectivo y no aleatorizado.

Aún existe poca evidencia científica que apoye el uso de tratamiento de rescate como modalidad de tratamiento. Teniendo en cuenta lo planteado, se necesitan más estudios y con mejor diseño que justifiquen el empleo de este tipo de esquemas.

RECOMENDACIÓN DEL TIPO DE ESTEROIDE ^{3, 28, 29, 31, 37- 40}

La betametasona y la dexametasona son los corticosteroides más recomendados en el período antenatal, teniendo en cuenta los efectos siguientes:

1. Tienen la capacidad de poder cruzar fácilmente la membrana de intercambio y mantener sus formas biológicamente activas.
2. Han demostrado tener pocos efectos en la actividad inmunosupresora y no presentan actividad mineralocorticoide.
3. Poseen mayor biodisponibilidad y su acción es más duradera que la del cortisol.
4. Las concentraciones de betametasona en vena umbilical constituyen de 25 a 30 % de las concentraciones venosas maternas, muy por debajo aparecen otros corticosteroides.

Estudios recientes señalan la importancia del número de cuerpos lamelares para el diagnóstico de la madurez del pulmón, conociéndose que el surfactante pulmonar es una mezcla de lípidos y proteínas almacenados dentro de los cuerpos lamelares. Estos son corpúsculos de surfactantes producidos por los neumocitos tipo 2, que al salir por exocitosis de la célula se les puede encontrar en el líquido amniótico, se conoce un aumento de los puntajes de estos cuerpos lamelares como expresión del efecto terapéutico de la betametasona.

• Recomendaciones para el tratamiento de la inmadurez pulmonar con corticosteroides

1. Betametasona: 12 mg por vía intramuscular, a repetir cada 12 o 24 horas hasta una dosis total de 24 mg
2. Dexametasona: 5 mg por vías intramuscular o endovenosa, cada 12 horas, hasta 4 dosis
3. Hidrocortisona: 500 mg en solución de dextrosa al 5 %, a pasar en 4 - 6 horas. Se puede repetir a las 12 horas.

Nota: Se ha demostrado mejor resultado con el uso de la betametasona cuando se administra por vía intramuscular, aunque en situaciones de urgencia extrema podrá administrarse por vía endovenosa.

CONCLUSIONES

Las embarazadas con edad gestacional comprendida entre 24 y 34 semanas de gestación, con riesgo de parto pretérmino, deben ser candidatas al tratamiento

antenatal con corticosteroides, con el empleo de un solo curso de tratamiento. El empleo de esquemas de dosis múltiple y de rescate con corticosteroides no se justifica actualmente, pues los estudios no han podido definir la relación riesgo- beneficio, teniendo en cuenta que se han realizado en muestras pequeñas, de forma retrospectiva y sin selección aleatoria, lo cual favorece la presencia de sesgo.

Los esquemas de dosis múltiples y de rescate solo están justificados en los ensayos clínicos destinados a definir la relación riesgo- beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nápoles Méndez D. La cervicometría en la valoración del parto pretérmino. MEDISAN. 2012 [citado 15 Feb 2012]; 16(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_16-1-12/san12112.htm
2. Prats Coll R, Albaladejo Cortes M, Bardón Fernández R, Checa Jane M. Análisis de la problemática del parto prematuro. Una visión epidemiológica. En: Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 1-17.
3. Murphy K. Parto pretérmino y corticosteroides antenatales. En: Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.p. 113 – 21.
4. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of ante partum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Paediatrics.1976; 50:515-25.
5. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines. Care around preterm birth. Sydney: NHMRC;1997.
6. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MG. An experimental model of intraamniotic infection and preterm labour in rhesus monkeys. Am J Obstet Gynecol. 1994; 171: 223.
7. Hannah MC. Antenatal glucocorticoid treatment of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2000; 2:CC00066.
8. Aguiar da Silva L, Gómez Aguiar da Silva R, Rojas Brum PF, Laus FF, Thiago Mamôru S. Fatores de risco associados ao parto pré-termo em hospital de referência de Santa Catarina. Rev AMRIGS. 2009;53(4):360-4.
9. Tuchténhagen V. Trabalho de parto prematuro. Acta Med (Porto Alegre). 2007; 28:475-9.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Romero R. Epidemiology and causas of preterm birth. Lancet. 2008; 371:75-84.
11. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CDOO4454.
12. McEvoy C, Schilling D, Spitale P, Peters D, O'Malley J. Fetal growth respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204:263.

13. Avery ME. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. 1959;97: 517.
14. Dexeus JM. Tratado de obstetricia y ginecología. 2ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1965.
15. Koucky M, Germanota A, Kajak Z, Parizek A, Kalvosova M, Kopecky P. Prenatal and perinatal management of preterm labours. Prague Med Report. 2009; 110:299-77.
16. Cunningham EG, Gant NF, Leveno KL, Gilstrap LC, Aut JC. Parto pretérmino. En: William's Obstetricia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007.p.592-621.
17. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticoesteroides e condicoes de nascimientos de pré-termos nos hospitais da Rede Brasileira de pesquisa neonatais. Rev Bras Ginecol Obstet 2004; 26(3):177-84.
18. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez: resultados perinatales. Rev Obstet Ginecol Venez. 2006; 66(4): 213-8.
19. Vianna M. Parto prematuro–prevencao. Femina 2006;34(11): 73-734.
20. Bittar R, Zugaib M. Tratamento do trabalho de parto prematuro. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(8):415-22.
21. Cobucci Oliveira RN, Cornetta de Mesquita MC, Gonçalves da Silveira AK. O papel do rastreamento e tratamento sistemático das infecções vaginais na prevenção do parto pré-termo. Femina. 2009;37(10).
22. Holland MG, Refuerzo JS, Ramin SM, Saade GR, Blackwell IO, Ring M, et al. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery a prolonged time interval on out .Obstet Gynecol. 2009; 201:404; e1-e4.
23. Fuchs K, Gyamfi P, Gyamfi, C. The effect of exposure after antenatal steroid therapy to antenatal corticosteroids on the rate of respiratory morbidity among late preterm infants. Am J Pediatrics. 2008; 121:e1032-e 38.
24. Fernández Carrosera L, Curiel Leon G, Delgadillo Avedano J, Salinas V. Evaluación de la morbimortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. Perinatol Reprod Hum. 2005; 19:133-40.
25. Carey J, Gibbs RS. Preterm labor and post-term delivery. En: Danforth´s obstetrics and gynaecologists. 10th. Philadelphia: Lippincottt Willians&Wilkins; 2008.
26. Carrero C. Interval between a single course of antenatal steroids and its delivery and its association with neonatal outcomes. Am J Perinatol. 2011; 28(10).
27. Lams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet.2008; 371(9606):164-75.

28. Parant O, Maillard F, Tsatsaris V, Delattre M, Subtil D, Goffinet F *et al.* Management of threatened preterm delivery in France: a national practice survey (The EVAPRIHA Study). *BJOG*. 2008; 115:1538-46. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035990>
29. Bevilacqua E, Brunelli P, Anceschi M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(4):244-60. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19670040>
30. Nair GV, Omar SA. Blood pressure support in extremely premature infants is affected by different courses of antenatal steroids. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1437-43. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500082>
31. Howell E, Stone J, Kleinman L, Inander S, Matseoane S, Chassin M. Approach to NIH Guideline Recommended Care for Maternal-Infant Health: Clinical Failures to use Recommended Antenatal Corticosteroids. *Matern Child Health J*. 2010;14: 430-36. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495946>
32. Smhan HN, Cariti SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007; 357:477-87.
33. Jams JD, Romero R. Preterm birth. En: Gabbe SG. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5th. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2007.
34. McIntire DD, Leveno KJ, Belcastro M. Neonatal mortality and morbidity incidence of respiratory disorders in rates in late preterm births compared with births at term, neonates born between 34 and 36 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 35-41.
35. Bittar R, Fonseca E, Zugaib M. Prediction and prevention of preterm delivery. *Femina*. 2010; 38.
36. Martin J, Kirmeyers S, Osterman M, Shepherd R. Born a bit too early: Recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief*. 2009; 24:1-8.
37. Dutta D, Norman J. The efficacy of fetal fibronectin testing in minimizing hospital admissions, length of hospital stay and cost saving in woman presenting with symptoms of preterm labour. *J Obstetric Gynaecol*. 2010; 30(8):768-73. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21126111>
38. Bastek JA, Sammel MD, Rebele EC, Srinivas SK, Elovitz SP, Whitaker R, *et al.* Antenatal Steroids for MA. The effects of a preterm labor episode prior to 34 weeks term elective caesarean section (ASTECS) research are evident in late preterm outcomes, despite the adminis-team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal tration of betamethasone. *AM J Obstet Gynecol*. 2010; 203:140.
39. Yuce M, Aybatli A, Kaplan P. Delayed-interval delivery of an in vitro-fertilized triplet pregnancy with premature rupture of membranes in second trimestre. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281: 269-72. [citado 15 Feb 2012]. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19847453>

MEDISAN 2012; 15(4):580

40. Meza Martínez J. Factores maternos relacionados con el parto pretérmino y su repercusión en el neonato. Hospital Nacional Hipólito Unanue: 2002-2006. Rev Peruana Obstet Enfermer. 2007; 3(2):115-29.

Recibido: 6 de marzo de 2012

Aprobado: 9 de marzo de 2012

Danilo Nápoles Méndez. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", avenida Victoriano Garzón, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu