

Corticoides prenatales: afinando la puntería

Néstor E. Vain^a , Fernando Althabe^b 

A partir del estudio original de Liggins y Howie en 1972 que demostró que los corticoides antenatales mejoraban la supervivencia en los nacimientos prematuros, los obstetras y neonatólogos de distintas partes del mundo adoptaron progresivamente esta práctica.¹ Esto ocurrió mucho más rápido en Sudamérica, Europa, Nueva Zelanda y Australia, que en Norteamérica. El Colegio de Obstetricia y Ginecología de Estados Unidos se demoró más de 20 años para enunciar una recomendación formal para su uso.²

El impacto de los corticoides antenatales acelerando la maduración pulmonar resultó tan positivo que, observando sus efectos inmediatos (la disminución de la frecuencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria del prematuro), su uso se extendió incluso a los embarazos pretérmino tardíos y las cesáreas programadas a término. Ensayos clínicos aleatorizados mostraron beneficios marginales en estas últimas dos poblaciones.^{3,4} Sin embargo, en estos casos, su uso se siguió liberalizando. ¿Por qué?

Los obstetras y neonatólogos “amamos” los corticoides prenatales: una enorme información científica y larga experiencia demuestran que la betametasona o la dexametasona, administradas a embarazadas con amenaza de parto prematuro, disminuyen francamente

la incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria y la morbimortalidad en recién nacidos prematuros, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional. La mayoría de nosotros diría que los corticoides antenatales son la medicación con mejor relación beneficio-costo en perinatología. Desgraciadamente, no existe ningún fármaco que produzca beneficios en todas las poblaciones en que se usa sin incurrir en algún riesgo. Ya en 2014, Althabe y colaboradores desarrollaron un gran ensayo clínico aleatorizado por grupos (*clusters*) en 6 países, en regiones con cuidado perinatal subóptimo, con el objetivo de escalar el uso de corticoides prenatales a la mayor parte de los nacimientos pretérminos tempranos. El estudio demostró que el uso de una intervención multifacética que incluía capacitación en la identificación de mujeres en riesgo de parto prematuro aumentó el uso de corticoides al 45 % de los recién nacidos pretérmino. Pero la intervención también aumentó substancialmente el uso de corticoides en mujeres que habían sido identificadas como de alto riesgo de parto pretérmino, pero en quienes el nacimiento finalmente ocurrió al término. La desafortunada e inesperada consecuencia fue que la mortalidad neonatal aumentó en un 12 % en la población general.⁵ Como consecuencia de los resultados

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10272>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10272.eng>

Cómo citar: Vain NE, Althabe F. Corticoides prenatales: afinando la puntería. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310272.

^a Responsable de Neonatología, Sanatorios de la Trinidad Palermo, San Isidro y Ramos Mejía. Director de la Carrera de Médico Especialista en Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina; ^b Consultor del Programa de Reproducción Humana (HRP) de la Organización Mundial de la Salud.

Correspondencia para Néstor E. Vain: nestorvain@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

de este estudio, la OMS recomienda el tratamiento prenatal con corticosteroides a las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino (entre 24-34 semanas) cuando se cumplan las condiciones que incluyen una evaluación precisa de la edad gestacional y una alta probabilidad de parto pretérmino en los 7 días siguientes.⁶

Posteriormente en 2020, el ensayo ACTION I de la OMS, diseñado para administrar corticoides prenatales siguiendo la recomendación y condiciones mencionadas, ratificó su beneficio y seguridad en contextos de bajos recursos.⁷ En este ensayo, sólo el 10 % de los recién nacidos que recibieron corticoides prenatales nacieron al término. En términos prácticos, la administración de corticoides prenatales está recomendada para embarazos menores de 34 semanas, cuando existe una probabilidad muy alta (90 %) de que el nacimiento ocurra en los siguientes 7 días. Si esta probabilidad es incierta, tal vez sea mejor abstenerse.

Además de los cuestionamientos mencionados arriba, aparecen otras preocupaciones para las y los que participamos en las decisiones en el manejo de embarazos con riesgo de nacimiento prematuro: un estudio poblacional en Finlandia mostró que la administración de corticoides antenatales se asocia a mayor frecuencia de trastornos mentales y de comportamiento en los niños.⁸ Otra investigación desarrollada en Canadá llega a conclusiones similares.⁹ Un metanálisis que incluyó estudios aleatorizados y de cohorte con seguimiento del neurodesarrollo a largo plazo, concluyó que el uso de un curso de corticoides antenatales se asociaba a un mejor neurodesarrollo en casos de un nacimiento extremadamente prematuro pero un riesgo significativamente mayor de trastornos neurocognitivos y psicológicos en el caso de nacimientos pretérminos tardíos y de término (lo cual ocurría en el 50 % de los que habían recibido corticoides).¹⁰ En el mismo sentido, otros estudios demuestran que la administración en embarazos pretérminos tardíos aumenta entre 3 y 6 veces el riesgo de hipoglucemia.¹¹

Más recientemente, Yao y colaboradores nos alertan sobre el mayor riesgo de infecciones graves durante todo el primer año de vida en niños cuyas madres habían recibido corticoides prenatales.¹² Es un análisis de una gran cohorte de Taiwan, con casi 2 millones de nacimientos, de los cuales 45 000 recibieron corticoides prenatales. El estudio muestra un 32 % de aumento relativo en las infecciones graves

durante los primeros 6 meses de vida en los niños expuestos, comparados a los no expuestos, con un intervalo de confianza al 95 % entre el 18 % y el 47 %. Es importante destacar que este aumento se observó no sólo en niños nacidos pretérmino sino también al término. El aumento en el riesgo de infecciones fue mayor en aquellos niños nacidos a término. Otro llamado de atención es que el 40 % de los embarazos que recibieron corticoides llegaron al término.

¿Será posible que la dosis de betametasona (o dexametasona) que administramos sea excesiva? Si bien no tenemos certezas, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico desarrollado en Francia en 3200 embarazos, no logró demostrar que administrar la mitad de la dosis habitual de betametasona sea equivalente a la que venimos usando desde hace años.¹³

¿Y qué debemos hacer? Primero, no dejar de reconocer el enorme valor que los corticoides prenatales tienen en situaciones de cuidado perinatal apropiado. Segundo: no tomarlos como inocuos y esforzarnos para afinar mejor la puntería: usarlos cuando las chances de nacimiento muy prematuro son verdaderamente altas ya que en ese grupo los beneficios superan claramente los riesgos. Por otra parte, parecería razonable evitarlos después de las 34 semanas de embarazo y más aún en cesáreas programadas en recién nacidos de término, hasta que nuevas evidencias aclaren el panorama.

Finalmente, no desaprovechemos la enseñanza de esta larga historia. Es claro que el impacto muy favorable de los corticoides antenatales en el corto plazo nos seduce a todas y todos, pero un aprendizaje importante de las publicaciones citadas en este editorial para quienes desarrollamos estudios clínicos, es la importancia del seguimiento a largo plazo de las poblaciones sobre las que investigamos una intervención. ■

REFERENCIAS

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
2. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147--December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;48(3):340-2.
3. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1311-20.
4. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory

- distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ*. 2005;331(7518):662.
5. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9968):629-39.
 6. World Health Organization. WHO Recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: WHO; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 7. WHO ACTION Trials Collaborators, Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, et al. Antenatal Dexamethasone for Early Preterm Birth in Low-Resource Countries. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2514-25.
 8. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*. 2020;323(19):1924-33.
 9. Aviram A, Murphy K, McDonald S, Asztalos E, et al. Antenatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in late preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(3):250-5.
 10. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated with Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(6):e220483.
 11. Battarbee AN, Sandoval GJ, Gyamfi-Bannerman C, Blackwell SC, et al. Mechanism of neonatal hypoglycemia after late preterm steroids: are fetal metabolic effects responsible? *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(2):347-9.e4.
 12. Yao TC, Chang SM, Wu CS, Tsai YF, et al. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023;382:e075835.
 13. Schmitz T, Doret-Dion M, Sentilhes L, Parant O, et al. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10352):592-604.