

Administración prenatal de corticosteroides para maduración pulmonar fetal: realidad mundial

Drs. Carlos Briceño-Pérez,¹ Juan Carlos Briceño-Sanabria.²

RESUMEN

El parto pretérmino constituye una condición con gran prevalencia y elevada morbilidad y mortalidad infantil. Afortunadamente existe una mejoría debido a la utilización de corticosteroides y surfactante. En el mundo actual no hay controversia en que las mujeres con parto pretérmino menor a 32-34 semanas de gestación deben ser tratadas antenatalmente con terapia con corticosteroides. Los beneficios del tratamiento en los embarazos menores a 34 semanas sobrepasan claramente los riesgos. A nivel mundial, desde hace más de cuatro décadas, la maduración pulmonar fetal con corticosteroides ha sido extensamente estudiada, con numerosas pruebas controladas y al azar, hasta convertirse en una de las más importantes terapias prenatales basadas en evidencias, para reducir la mortalidad perinatal y disminuir el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante, en los niños prematuros. Además, ha sido exhaustivamente reglamentada y ampliamente recomendada por numerosas y prestigiosas instituciones, asociaciones y sociedades científicas a lo ancho del mundo. La presente revisión, basada en las mejores evidencias, incluye los acuerdos mundiales sobre esta modalidad terapéutica, con el fin de actualizar los conceptos y de esta manera realizar una excelente práctica clínica.

Palabras clave: Corticosteroides, Betametasona, Dexametasona, maduración pulmonar fetal.

SUMMARY

Preterm birth is a clinic condition with high prevalence and high morbidity and mortality. Fortunately, there is an improvement due to the use of corticosteroids and surfactant. Today there is no dispute that women with preterm birth <32-34 weeks' gestation should be treated prenatally with corticosteroids. In the <34 weeks of gestation, the benefits of treatment, clearly outweigh the risks. Worldwide, more than four decades ago, antenatal corticosteroid administration before anticipated PB has extensively been studied with numerous random and controlled trials, to become in one of the most important antenatal therapies available to improve newborn outcomes. Antenatal corticosteroids are an important evidence-based practice for reducing perinatal mortality, and decreasing rates of respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, and necrotizing enterocolitis, in premature infants. It has also been extensively regulated and widely recommended by many prestigious scientific and health institutions, associations and societies, across the world. This research, in the best evidence based, ratifies the global agreements on this therapeutic modality in order to make excellent clinical practice.

Key words: Corticosteroids, Betamethasone, Dexamethasone, fetal lung maturation.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino (PPT) es una condición con gran prevalencia clínica y desproporcionada morbilidad y mortalidad infantil. Hoy aproximadamente 7 % a 10 % de los niños nace pretérmino. A pesar de los avances en la tecnología médica, la prevalencia del PPT, en algunos

países, ha aumentado. Estados Unidos de América (EE.UU.) presenta uno de los mayores porcentajes de prematuridad, situándose en 13,06 % en 2002. En los dos últimos decenios se ha observado un incremento del porcentaje de prematuros del 15,2 %, que parece ser secundario a un incremento en los embarazos múltiples, intervenciones obstétricas y estimaciones erróneas de la edad de gestación por ultrasonido. En Europa, la prematuridad es bastante homogénea, pues en general se sitúa entre 5 % - 8 %. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una de las causas más importantes

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Hospital San Juan de Dios, Río Negro, Colombia.

de morbilidad perinatal, especialmente en el neonato prematuro (1).

Actualmente, se observa una mejoría en las cifras de morbilidad y mortalidad neonatal debido a los avances en los cuidados pre- y posnatales, como la utilización de corticosteroides (CS) y surfactante, respectivamente (1). No hay controversia en que las mujeres con PPT menor a 32-34 semanas de gestación, deben ser tratadas antenatalmente con terapia de maduración pulmonar fetal (MPF) con CS (2). Desde el punto de vista de la medicina basada en evidencias, la MPF con CS ha sido extensamente estudiada con numerosas pruebas controladas y al azar (PCA), y es ampliamente soportada por numerosas y prestigiosas instituciones, asociaciones y sociedades científicas a lo largo del mundo (1). Si bien entre 1972-94 hubo dudas, diversidad y confusiones sobre esta modalidad de tratamiento, desde 1994 se reglamentó su uso, que, con 2 modificaciones, persisten hasta el presente (1). Sin embargo, hoy, después de más de dos décadas de establecidas estas reglas, persisten incongruencias, que conllevan a mala praxis médica. El objetivo de este trabajo es revisar los principios básicos de MPF con CS, con los fines de ampliar su difusión y mejorar la práctica médica. Basándose en las mejores evidencias científicas, se presentará la realidad mundial sobre la terapia con CS desde su origen hasta el presente.

TERAPIA ANTENATAL CON CORTICOSTEROIDES

1.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema simple de CS

Entre los años 1953-69, trece estudios en diversos animales de experimentación (ratones, pollos, corderos, conejos y ratas) demostraron que los CS suprarrenales (principalmente hidrocortisona) estimulaban diferentes sistemas enzimáticos (fosfatasa, invertasa, glutamino sintetasa, enzima formadora de epinefrina, tirosina amino transferasa) que aceleraban la maduración de algunos órganos fetales como duodeno, intestino delgado, hígado, retina y pulmón (1). Por esta misma época, Graham Collingwood Liggins, de la Escuela de Posgrado de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda, mientras realizaba estudios en corderos de ovejas, sobre la iniciación y duración del parto, fortuitamente descubrió que estimulando la corteza suprarrenal fetal

o infundiendo CS adrenales para provocar el PPT, los corderos al nacer respiraban bien y en la autopsia de los animales muertos, se hallaba aireación y expansión parcial de sus alvéolos pulmonares (1). Sobre la base de estos dos hechos, sugirió que los glucocorticoides causaban liberación prematura de surfactante en los alvéolos pulmonares, quizás por inducción de alguna enzima involucrada en la biosíntesis de surfactante; y decidió reunirse con su colega de la misma universidad, el pediatra Ross Howie, para experimentar en humanos con el tratamiento con CS suprarrenales a mujeres con probabilidad de PPT (1). Luego de 3 años de investigación, su trabajo fue publicado en 1972 (3). Se trató de una gran PCA realizada en madres con riesgo de PPT o cuyo parto había sido planeado antes de las 37 semanas, y, como ya se mencionó, su objetivo principal era reducir la incidencia del SDR, acelerando la maduración de los pulmones fetales (1).

Sin lugar a dudas, este estudio pionero, sentó precedentes a nivel mundial, pues los autores demostraron, por primera vez en humanos, la aceleración de la MPF, reduciendo a la vez, la incidencia de SDR y la tasa de mortalidad perinatal. Pero desde su publicación hasta la presente fecha, han transcurrido más de cuatro y media décadas y su contenido en muchos casos ha sido olvidado, en otros ha sido modificado por variedad de autores, y, peor aún, a veces ha sido deformado a capricho personal; por lo que se considera imprescindible resumir y destacar algunos de sus hechos fundamentales, en aras de la certidumbre histórica y científica (3): 1. Liggins no fue el único autor: fue acompañado por Howie, 2. Se trató de una PCA, 3. El CS usado fue betametasona, 4. Las sales utilizadas fueron la combinación de fosfato y acetato, 5. La dosis: 12 mg, 6. El número de dosis: 2; 7. El intervalo de separación: 24 horas, 8. La vía: intramuscular, 9. Por ser mucho menos potente, emplearon como control la cortisona, 10. Fueron usados como terapia de emergencia en pacientes con riesgo inminente o PPT, y no de manera selectiva o profiláctica, 11. La reducción de la incidencia de SDR fue significativa entre 2-7 días después de iniciado el tratamiento, 12. No utilizaron cursos o ciclos de repetición 7 días después o semanalmente, 13. La reducción de la incidencia de SDR fue significativa antes de las 32 semanas de embarazo, 14. Lograron reducir la mortalidad perinatal producida por el PPT.

A pesar de los resultados de este estudio, para 1974, en EE.UU. no había certeza de la eficacia de los CS en la prevención del SDR, ni de su toxicidad a corto o largo plazo. Por ello, la División de Enfermedades Pulmonares del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, conjuntamente, financiaron una reunión de trabajo sobre los posibles mecanismos de facilitación de la maduración pulmonar, y los participantes recomendaron realizar una PCA para estos fines. En 1976, se inició esta investigación, que se publicó en 1981 (4). Este estudio colaborativo demostró que la administración materna de dexametasona antes del PPT (5 mg intramuscular cada 12 horas por 4 dosis, total 20 mg) disminuía la incidencia de SDR en el recién nacido (12,6 % en el grupo de estudio y 18 % en el grupo placebo; $p=0,05$) (4). Confirmados los hallazgos de Liggins y Howie (3), esta investigación, por ser multicéntrica, programada por entidades federales y con resultados evidentes, abrió las puertas a la credibilidad en los EE.UU. para el uso de CS con la finalidad de realizar la maduración antenatal de los pulmones fetales y reducir la incidencia de SDR del recién nacido.

Durante los 18 años posteriores a la publicación del trabajo pionero de Liggins y Howie (3), (1972-1990), muchos investigadores lograron reproducir sus resultados y reducir el SDR y la mortalidad perinatal, luego de la administración de CS. Un solo trabajo no reportó beneficios (1). Aun así, en este periodo todavía existían muchas dudas, opiniones y esquemas terapéuticos diferentes y no existía acuerdo en algunos organismos federales y científicos como el Instituto Nacional de Salud y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (1). Pero en 1990, esto empezó a cambiar, luego de la publicación en Inglaterra de un metaanálisis de 12 PCA con más de 3000 pacientes, por Crowley y col. (5), quienes demostraron lo siguiente: 1. Los CS reducían la ocurrencia del SDR en todos los subgrupos examinados, 2. Esta disminución se asociaba a decrementos de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrosante (EN) y muerte neonatal, 3. No hubo evidencia fuerte de efectos adversos, 4. El riesgo de infección fetal y neonatal se incrementaba si se administraban los CS luego de rotura prematura de membranas (RPM), pero esta posibilidad no podía ser sostenida por los resultados de las pruebas disponibles, y 5. Los datos disponibles del seguimiento,

sugerían efectos beneficiosos a corto plazo, reflejados en reducción de la morbilidad neurológica a largo término. Ello conllevó a que, en 1992, el Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (CROG) del Reino Unido, recomendará a sus miembros, usar CS en todos los casos en los cuales hubiese la posibilidad de ocurrir SDR después del parto (6). En EE.UU., el uso rutinario de CS para este fin, continuaba siendo bajo (1).

En 1995, Crowley (7) publicó un metaanálisis de 15 PCA sobre terapia antenatal con CS, efectuado entre 1972-1994. Esta investigación se confinó exclusivamente a PCA. Los resultados de este trabajo son los siguientes: 1. La administración prenatal de CS redujo en aproximadamente 50 %, el riesgo total de SDR, 2. El análisis estratificado del intervalo entre la entrada a la prueba y el parto, demostró un beneficio más marcado entre 24 horas y 7 días, 3. El análisis de los nacidos antes de 24 horas o después de 7 días, mostró tendencia a efecto beneficioso, pero no obtuvo significancia estadística, 4. A diferencia de trabajos anteriores, el beneficio no estuvo confinado solamente al grupo de 32-34 semanas de embarazo, sino que el grupo de menores a 31 semanas también se benefició, 5. El grupo de mayores a 34 semanas obtuvo una relación de probabilidad (en inglés, odds ratio u OR) de 0,62, pero con intervalos de confianza (IC 95 %) amplios (0,29-1,30), compatibles con beneficios o cambios en la variación, 6. No encontraron pruebas que el sexo del niño determinara la probabilidad específica de beneficio con los CS, 7. No demostraron efecto importante de la raza sobre la eficacia de tratamiento con CS, 8. Los beneficios sobre la morbilidad respiratoria tuvieron un efecto dominó en la reducción de HIV, EN y posiblemente de la hiperbilirrubinemia, 9. No se encontraron efectos sobre la persistencia del conducto arterioso, 10. La mortalidad neonatal fue reducida sustancialmente (RR 0,60; IC 95 % 0,48-0,76), 11. El seguimiento del crecimiento físico en 3 pruebas (3, 6 y 9 años) no demostró efectos adversos a largo plazo sobre este parámetro, ni encontraron evidencia de alteración del crecimiento pulmonar, 12. Los datos de infección materna fueron compatibles con aumento o con ningún efecto, 13. Sobre la incidencia de edema pulmonar en la madre, no encontraron datos, 14. En casos de RPM, la reducción del SDR fue sustancial (RR 0,44; IC 95 % 0,32-0,60) y no hubo incremento en la infección perinatal (RR 0,84; IC 95 % 0,57-1,23). En los que

la ruptura ocurrió después de ingreso a la prueba, los resultados fueron imprecisos, 15. Debido a la escasa cantidad de pacientes, los resultados no permitieron conclusiones autorizadas sobre eficacia y seguridad en casos de diabetes materna, 16. En pacientes hipertensas, incrementó la mortalidad fetal cuando tenían más de 2 g de proteinuria durante más de 14 días, pero en las demás no hubo aumento, 17. En embarazos múltiples, los resultados fueron compatibles con los de los embarazos simples (RR 0,79; IC 95 % 0,33-1,91), 18. Los CS demostraron un cambio significativo en la concentración de fosfolípidos en líquido amniótico, 19. No hubo peligros maternos serios de efecto inmunosupresivo, 20. No hubo evidencia de supresión suprarrenal, 21. Una prueba demostró reducciones de costos anuales de 35 millones de dólares en los EE.UU., 22. El uso prenatal de CS en menores a 35 semanas de embarazo, redujo el costo promedio por neonato en el 10 %, con una reducción en el costo por sobreviviente del 14 %, 23. En los menores a 31 semanas, incrementó los costos 7 %, sin embargo redujo los costos por sobreviviente en 9 %, y 24. Datos observacionales sugirieron que los CS potenciaban el efecto de la terapia con surfactante.

A las publicaciones de los metaanálisis de Crowley y col. (5) en el Reino Unido, con 12 PCA y de Crowley (7) en EE.UU., con 15 PCA, se sumó otro metaanálisis realizado por Sinclair (8) en la Universidad de Toronto, Canadá, con resultados similares.

Indudablemente que los 3 metaanálisis de las PCA del tratamiento prenatal con CS, proporcionaron evidencias irrefutables de su eficacia y seguridad en la mayoría de situaciones clínicas en las que se considere su uso. Por ello, la Rama de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. patrocinó una reunión titulada "Efectos de los CS para MPF sobre los resultados perinatales" que se celebró en Bethesda, Maryland, entre el 28 de febrero y el 01 de marzo de 1994; con el propósito de evaluar los datos disponibles sobre el tratamiento prenatal con CS y desarrollar un consenso (9). Toda la evidencia estudiada fue de nivel I. Después de día y medio de presentaciones y discusiones, un panel de 16 expertos sopesó la evidencia y preparó la posición de consenso. El panel concluyó que: 1. La terapia prenatal con CS para MPF reduce el SDR, la HIV y la mortalidad en niños pretérmino, 2. Estos beneficios se extienden a un amplio rango de edades de gestación

(24-34 semanas) y no son limitados por sexo y raza, 3. Aunque los efectos beneficiosos son mayores entre las 24 horas de iniciado el tratamiento y los 7 días después, su uso antes de las 24 horas, también puede mejorar los resultados. No hubo datos suficientes para establecer beneficios clínicos después de 7 días de usados, 4. Los beneficios y riesgos potenciales de la administración repetida después de 7 días son desconocidos, 5. Los beneficios del uso de CS son aditivos a los derivados de la terapia con surfactante, 6. Con respecto al tipo de CS, los preferidos son betametasona y dexametasona, porque ambos poseen idéntica actividad biológica, cruzan la placenta en su forma activa, están desprovistos de actividad mineralocorticoide, el efecto inmunosupresor es débil, tienen una duración de acción mayor que cortisol y metilprednisolona, y son los más investigados, 7. El tratamiento con fosfato/acetato de betametasona usa 2 dosis de 12 mg intramuscular con 24 horas de separación (total 24 mg); y el de fosfato dexametasona, 4 dosis de 6 mg intramuscular cada 12 horas (total 24 mg). Estos regímenes se escogieron por ser comparables a los niveles fisiológicos de cortisol, 8. En presencia de ruptura prematura de membranas pretérmino, la terapia prenatal con CS reduce la frecuencia de SDR, HIV y muerte neonatal, aunque en menor grado que con las membranas intactas, 9. No está claro si este tratamiento incrementa la infección neonatal o materna, sin embargo, el riesgo de HIV y muerte por prematuridad es mayor que el riesgo de infección, 10. Los datos de las pruebas con seguimiento de niños hasta los 12 años de edad, indican que la terapia prenatal con CS no afecta el crecimiento físico o el desarrollo psicomotor, 11. Este tratamiento está indicado para mujeres con riesgo de PPT, con muy pocas excepciones, y resulta en una disminución sustancial de la morbilidad y mortalidad neonatal; así como en ahorros sustanciales de costos en cuidados de salud (9). El uso prenatal de CS para MPF es un raro ejemplo de una tecnología que, además de mejorar la salud, produce ahorros sustanciales en costos (1,9).

Durante los siguientes años a la Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. (1994-2000), aumentó verdaderamente el uso de tratamiento con CS para MPF y prevención de morbilidad y mortalidad perinatal. Asimismo, se produjeron algunos pronunciamientos y algunos organismos de salud establecieron posiciones de apoyo

con respecto a la utilización de este tipo de terapia; en 1994, el Comité de Opinión del ACOG (10) de los EE.UU.; en 1995, el Comité de Opinión de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (11); y, en 1996, el CROG del Reino Unido (12).

El tratamiento con un curso simple (tabla 1), usa la combinación de fosfato/acetato de betametasona en 2 dosis de 12 mg, vía intramuscular, con 24 horas de separación (total 24 mg); y fosfato dexametasona, vía intramuscular, en 4 dosis de 6 mg cada 12 horas (total 24 mg) (3, 9, 13-15). Estos regímenes fueron escogidos por ser comparables a los niveles fisiológicos de cortisol. El seguimiento a 12 años, indica que la terapia con CS no afecta el crecimiento físico o el desarrollo psicomotor. Este tratamiento está indicado para embarazadas con riesgo de PPT, con muy pocas excepciones, y resulta en una reducción sustancial en la morbilidad y mortalidad neonatal; así como en ahorros en cuidados de salud (9).

2.- Cursos, ciclos, tratamientos o esquemas múltiples, repetidos, seriados o semanales de CS

Entre el 17 y 18 de agosto del 2000, nuevamente los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. patrocinaron otra reunión de consenso; esta vez para discutir la utilidad de los cursos o ciclos repetidos de CS: “Conferencia para Revisitar el Desarrollo de una Posición de Consenso sobre el uso Antenatal de Corticosteroides: Cursos Repetidos” (16). En este encuentro se confirmaron los resultados de 1994. Por otra parte, el panel de consenso de 1994 había reportado que los beneficios y riesgos de los cursos o ciclos repetidos de CS eran desconocidos e instó a investigar este aspecto. Cursos múltiples, seriados, repetidos o semanales, se refiere al uso de dosis repetidas semanales después de haber dado el curso o ciclo simple inicial de CS entre 24-34 semanas

ante el parto inminente, los cuales en los años anteriores a 1994, se habían usado ampliamente en EE.UU., Inglaterra y Australia. El panel de consenso de 2000 emitió las siguientes conclusiones (16): 1. Los datos colectivos internacionales continúan soportando, sin equivocación, el uso y eficacia de un solo curso o ciclo prenatal de CS, a las dosis e intervalo de administración recomendados por la Conferencia de Consenso de 1994, 2. Los datos actuales sobre beneficios y riesgos son insuficientes para soportar el uso rutinario de cursos o ciclos prenatales repetidos de CS en la práctica clínica, y 3. Para entonces existían pruebas en progreso para vigilar. Hasta que los datos establecieran una relación beneficio-riesgo favorable, los cursos o ciclos prenatales repetidos de CS, incluido el tratamiento de rescate, serían reservados para pacientes enrolados en pruebas clínicas (1,16).

En los años siguientes fueron aprobadas las decisiones de este consenso por diversas instituciones y sociedades científicas del mundo: en 2001 por el Grupo de Trabajo EURAIL (*Europe Against Immature Lung*) (17); en 2002, el Comité de Opinión del ACOG (18); en 2003, el Comité de Opinión de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (19) y en 2004, el CROG del Reino Unido (20). Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (21), incluyó en su Librería de Salud Reproductiva las recomendaciones de la Conferencia de Consenso del 2000. El Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos de Australia y Nueva Zelanda expresó también su apoyo en 2015 (22) y la Sociedad Danesa de Obstetricia y Ginecología, en 2016 (23).

Asimismo, en Hispanoamérica también han habido esfuerzos por reglamentar y difundir las normas de tratamiento: Es así que, en 2003, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (24) y en 2004 la Federación

Tabla 1
Un curso simple antenatal de corticosteroides

Tipo de corticosteroide	Sal	Dosis	Número de dosis	Intervalo entre dosis	Dosis total	Vía
Betametasona	Fosfato/acetato	12 mg	2	Cada 24 horas	24 mg	Intramuscular
Dexametasona	Fosfato	6 mg	4	Cada 6 horas	24 mg	Intramuscular

Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (25), elaboran publicaciones al respecto; en 2008 la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela y la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría realizaron el I Consenso Venezolano de Maduración Pulmonar (26) y, en 2012, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela realizó un consenso sobre Manejo del PPT (27).

3.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de rescate de CS.

Por otra parte, en la década de 2000, había dudas sobre la persistencia del efecto de los CS para MPF luego de transcurridas 1-2 semanas del curso o ciclo simple inicial, por lo que surgió la posibilidad de administrar un curso o ciclo de rescate (cuando después de 7 o más días de haber recibido un curso o ciclo simple de CS, se recibe otro curso, ante la probabilidad inminente de PPT). En 2009, se publicó una PCA que utilizó un curso o ciclo de rescate en 437 pacientes que habían recibido un curso simple de CS antes de las 30 semanas de gestación y al menos 14 días antes de la inclusión con persistencia de la amenaza de PPT y encontraron reducción significativa del SDR, la necesidad de surfactante y la morbilidad perinatal compuesta al nacer antes de 34 semanas (28). Por ello en 2011, el ACOG (29) recomendó administrar un curso de rescate si hay el antecedente de administración de un curso simple anterior, la edad de gestación es menor a 32,6 semanas y existe la probabilidad clínica de PPT en los próximos 7 días. Un año antes había sido aprobado por el CROG, con la diferencia que el curso previo hubiese sido administrado en menores a 26 semanas de gestación y bajo la opinión de un especialista en la materia (30).

4.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema parcial de CS

Debido a que la administración de CS por menos de 24 horas se asocia con reducción significativa en la morbilidad y mortalidad perinatal, basado en el escenario clínico, la dosis inicial de CS debe administrarse, aunque la probabilidad de aplicar la segunda dosis no sea posible (13-16).

5.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en embarazos a término

Recientemente, la administración de CS después de las 34 semanas de embarazo ha sido motivo de controversias. En cuanto a la administración de CS en embarazos a término, se han publicado 3 PCA (31-33). En 2005 se publicó el estudio ASTECS (31), que incluyó 998 pacientes con embarazos a término sometidas a cesárea electiva, de las cuales a 503 se le administró un curso simple de betametasona para determinar sus efectos sobre la reducción del SDR y a 495 no se le administró. A pesar que los resultados fueron ligeramente favorables al grupo tratado, no se pudo diferenciar si se atribuyeron al tratamiento o a retrasar el parto hasta las 39 semanas. En 2015, una PCA de Ahmed y col. (32), estudió el uso de dexametasona en embarazadas de 39 semanas antes de una cesárea electiva. Comparados con el grupo control, los neonatos del grupo tratado tuvieron menor incidencia de morbilidad respiratoria (7,9 % vs 23 %), principalmente debido a disminución de la taquipnea transitoria del recién nacido (7 % vs 19,6 %). Hubo menor incidencia de dificultad respiratoria tanto leve como moderada (7 % y 0,9 % respectivamente, en el grupo de estudio, y 17 % y 5,3 % en el grupo control). La duración de la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) fue menor en el grupo tratado (1,1 vs 3,8 días). En 2016, Nada y col. (33), en otra PCA, incluyeron 1290 mujeres y las distribuyeron al azar en 2 grupos: uno que recibió dexametasona (n: 645) y como control, otro que no la recibió (n: 645). La cifra de ingreso a la UCIN fue significativamente más baja en el grupo que recibió dexametasona (1,6 % vs 3,9 %, $p=0,0149$). El uso de dexametasona estuvo significativamente asociado con de 2,5 veces menos ingresos a la UCIN por morbilidad respiratoria (RR 0,41, IC 95 % 0,2-0,86, número necesario a tratar ~43).

Estas 3 PCA demostraron la baja incidencia de resultados respiratorios adversos relacionados, como SDR después de una cesárea a término, y el mayor efecto de la exposición a CS en la reducción de la morbilidad respiratoria relacionada a taquipnea transitoria del neonato (TTN). Aunque no estadísticamente significativa, mostraron una dirección similar en la reducción del SDR y los ingresos a la UCIN (34). Sin embargo, una revisión de la biblioteca Cochrane sobre este aspecto concluyó que a pesar que los resultados de la prueba ASTECS son promisorios, se necesitan más estudios con mayor número de pacientes para

investigar el efecto de la profilaxis con CS sobre las complicaciones neonatales; así como también se necesitan más datos y mayor seguimiento para conocer sus peligros y complicaciones potenciales (35). Debido a la falta de evidencias, sobre la seguridad de usar CS después de las 36 semanas de embarazo, el CROG del Reino Unido, recomienda que más que administrar CS, las cesáreas se deben retrasar hasta las 39 semanas (30).

6.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en el periodo pretérmino tardío

Los neonatos del periodo pretérmino tardío (34-36,6 semanas de embarazo) tienen riesgo de morbilidades importantes, incluido el SDR, debido a que la maduración pulmonar continúa durante el periodo pretérmino tardío hasta la infancia temprana (36). El uso de CS durante el periodo pretérmino tardío no ha sido recomendado, debido a la falta de datos de PCA y metaanálisis que lo soporten (5, 7, 8, 36). Recientemente, tres pequeñas PCA (34, 37, 38), confirmaron los hallazgos de las 25 PCA anteriores, que los CS después de 34 semanas no disminuyen el SDR. En 2011, Feitosa-Porto y col. (37), en una PCA triple ciego, distribuyeron al azar en 2 grupos a 320 mujeres con embarazos de 34-36 semanas con riesgo inminente de PPT y no hubo diferencias entre los grupos en las cifras de morbilidad respiratoria, SDR, TTN, hipoglicemia, ictericia, sepsis, admisión a UCIN o duración de permanencia en la UCIN. Un año después, un estudio retrospectivo de Kamath-Rayne y col. (34) comparó los resultados de 352 neonatos nacidos a más de 34 semanas de embarazo después de MPF: 102 con índices de inmadurez pulmonar fueron tratadas con CS; 76 con índices de inmadurez pulmonar fueron manejadas de manera expectante y 184 parieron después que la amniocentesis demostró madurez. Los niños expuestos a CS tuvieron cifras mayores de resultados respiratorios adversos compuestos, ingresos a la UCIN, hipoglicemia y sepsis. En 2016, Ramadán y col. (38), en un estudio cohorte prospectivo, de embarazos simples con riesgo inminente de PPT, entre 34-36,6 semanas, no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en la cifra de otras morbilidades neonatales adversas (47,3 % vs. 40,7 %, $p=0,32$), en la cifra de morbilidad neonatal compuesta (34,4 % vs. 37,8 %, $p=0,59$) y en las cifras de ingresos a la UCIN, SDR, TTN, hipotermia y necesidad de fototerapia.

Datos recientes sugieren que la betametasona puede ser beneficiosa en embarazadas con alto riesgo de PPT tardío entre 34-36,6 semanas que no han recibido un curso anterior de CS (14). En 2010, Balci y col. (39), en una PCA, estudió 100 mujeres con 34-36 semanas de embarazo. Se detectó SDR en 8 (16 %) neonatos que no recibieron un curso simple de CS y en 2 (4 %) del grupo que si recibió. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,046$; $OR=0,21$, 95 % CI 0,04-1,08). Dos años después, Yinón y col. (40), condujeron un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres sometidas a amniocentesis para determinar MPF a las 34-37 semanas de embarazo. La cifra de morbilidad neonatal compuesta fue significativamente más baja entre los niños expuestos a un curso simple de CS que en el grupo control (8,4 % vs 21 %; $p=0,02$). En 2013, Kassab (41) vigiló los efectos de la administración profiláctica de CS entre 34-37 semanas de embarazo. El SDR fue 4 % en el grupo que recibió un curso simple de CS (grupo 1) y 16 % en el grupo que no lo recibió (grupo 2): $p=0,021$; 14 % del grupo 1 y 32 % del grupo 2, requirieron resucitación ($p=0,0133$). El 07 de abril de 2016 se publicó el estudio “Betametasona antenatal para mujeres en riesgo de PPT tardío” o estudio ALPS (42), la más grande (2831 pacientes) y más meticulosa PCA doble ciego, conducida por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver, en pacientes con embarazos simples entre 34,0-36,6 semanas con PPT, para evaluar los beneficios y peligros de un curso o ciclo simple de betametasona antenatal en el periodo pretérmino tardío; encontraron una disminución significativa tanto en el resultado primario constituido por la morbilidad respiratoria compuesta (SDR, taquipnea respiratoria transitoria del recién nacido y apnea, uso posnatal de surfactante y necesidad posnatal de resucitación inmediata) y la mortalidad en las primeras 72 horas después del nacimiento, como en otros parámetros secundarios (necesidad de soporte ventilatorio, complicaciones respiratorias severas, y displasia broncopulmonar). Tan contundentes resultados llevaron a que la Sociedad de Medicina Materno Fetal de EE.UU. (36), realizase una declaración donde recomienda administrar un curso simple de betametasona a mujeres con embarazos simples entre 34,0-36,6 semanas y riesgo de PPT en los próximos 7 días (pero antes de las 37 semanas). Por su parte, el ACOG (14) también recomienda administrar un curso simple de betametasona a mujeres con embarazos

simples entre 34,0-36,6 semanas y riesgo inminente de PPT en los próximos 7 días. Actualmente no hay consenso internacional sobre el uso de CS en mayores a 34 semanas de embarazo (15).

7.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en el periodo de periviabilidad

El nacimiento en el periodo periviable ocurre entre 20,0 y 25,6 semanas de embarazo (43). Los datos de grandes bases neonatales documentan que los niños nacidos en los límites de la periviabilidad tienen mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Algunas intervenciones han probado ampliamente ser efectivas a edades de gestación más avanzadas, como el uso de un curso simple de CS. Dos metaanálisis recientes han confirmado que los datos publicados no demuestran que los CS mejoren los resultados en embarazos menores de 26 semanas. Sin embargo, el pequeño número de niños nacidos en el límite de la viabilidad incluidos en las pruebas publicadas, limita estos resultados (44, 45).

Los datos de una cohorte observacional de los Institutos de Salud Nacionales de EE.UU. (46), revelaron una reducción en las muertes y daño en el neurodesarrollo a los 18-22 meses de nacidos, de niños que habían sido expuestos a CS y nacieron entre 23,0-23,6, 24,0-24,6 y 25,0-25,6 semanas de embarazo (3, 46). Entre 22,0-22,6 no hubo diferencias significantes en los resultados (3, 46). En este estudio, los CS también disminuyeron la incidencia de muertes, HIV, leucomalacia periventricular y EN en niños nacidos entre 23,0-25,6 semanas de embarazo. Un curso simple de CS es recomendado para embarazadas entre 24,0-33,6 semanas de embarazo y puede ser considerado iniciando a las 23,0 para embarazadas con riesgo de PPT en los próximos 7 días (13, 14, 47). Esto, ligado a la decisión familiar sobre resucitación, y considerado en ese contexto (3, 47).

8.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en RPM

Los datos actuales sugieren que los CS no se asocian con incrementos del riesgo de infección materna o neonatal, independientemente de la edad de gestación (14). La evidencia soporta la administración de CS en pacientes con RPM de más de 32-34 semanas, en

ausencia de corioamnionitis. Sin embargo, en presencia de corioamnionitis, el parto no se debe retrasar para permitir la administración de CS (7, 14, 48).

Se recomienda un curso simple de CS para embarazadas con RPM entre 24 0/7 - 33 6/7 semanas (14, 16, 44). También se debe considerar un curso simple de CS, iniciando a las 23 0/7 semanas para embarazadas que están en riesgo de PPT en los próximos 7 días, independientemente del estado de rotura de las membranas. La administración de un curso de rescate de CS en RPM es controversial y no hay evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra (14).

9.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en embarazos múltiples

Mientras que el número de embarazos gemelares estudiados es relativamente pequeño, hay evidencia de un efecto saludable de los CS sobre el SDR neonatal. También es más importante que en los embarazos simples, que el tratamiento se administre entre 1-7 días antes del parto (más que entre 10-14), para tener un efecto máximo sobre el SDR (48).

A menos que exista alguna contraindicación, se debe administrar un curso simple de CS a todas las pacientes entre 24,0-33,6 semanas de embarazo en riesgo de PPT en los próximos 7 días, independientemente del número de fetos (14, 16, 44). En ausencia de datos, es razonable extenderlo de manera que los CS puedan ser administrados a embarazadas, iniciando a las 23,0 semanas, independientemente del número de fetos (14).

10.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en preeclampsia/síndrome HELLP

Los CS son benéficos para niños pretérmino de mujeres con síndrome HELLP/preeclampsia severa (48).

11.- Un curso, ciclo, tratamiento o esquema de CS en restricción del crecimiento fetal (RCF)

El efecto de los CS sobre la RCF es conflictivo, ya que los grandes estudios revelan resultados significativamente más bajos de SDR, HIV y mortalidad perinatal.

Concordantemente, los CS para estas pacientes, deben ser individualizados. En el estudio cohorte más grande, con los CS hubo mayor sobrevivencia y menos incapacidad a los 2 años de vida. Los beneficios de la administración materna de CS, sobrepasan los efectos adversos (48).

Efectos a largo plazo de los CS

La preocupación sobre que los CS tengan el potencial de afectar adversamente los resultados del neurodesarrollo, está basada principalmente en datos de animales y en estudios con cursos múltiples de CS (14, 49). El estudio de la unidades de medicina materno fetal con cursos múltiples de CS, sugirió que 4 o más cursos pueden estar asociados con el desarrollo de parálisis cerebral (49). Sin embargo, numerosos estudios no han demostrado evidencia de daño a largo plazo, particularmente con un curso simple de CS administrado a menos de 34,0 semanas de embarazo (14, 44, 50). El único dato disponible sobre los resultados neurocognitivos a largo plazo, después de administración de CS en el periodo pretérmino tardío, comparado con placebo, vienen del estudio original de Liggins y Howie (3). La función cognitiva, memoria, atención y otras funciones neurocognitivas vigiladas, no fueron diferentes en los grupos expuestos a CS, y concluyeron que la exposición a un curso simple de CS (betametasona) no altera la función cognitiva, memoria, atención morbilidad psiquiátrica, habilidades manuales o salud relacionadas a la calidad de vida en el adulto; y que los obstetras pueden seguir usando un curso simple de betametasona para prevenir el SDR neonatal (51).

En el seguimiento a 30 años de la función pulmonar de esta cohorte expuesta a CS, no hubo diferencias en la función pulmonar, capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en 1 segundo, entre los grupos expuestos a betametasona y placebo. Concluyeron que la exposición prenatal a un curso simple de CS no altera la función pulmonar o la prevalencia de jadeo y asma a la edad de 30 años (52).

Y en el seguimiento a 30 años de los factores de riesgo cardiovascular de esta cohorte expuesta a betametasona para prevenir el SDR neonatal, 534 participantes después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa,

tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de insulina a los 30' y más bajas a los 120. Concluyeron que la exposición prenatal a betametasona puede resultar en insulinoresistencia en el adulto, pero no tiene efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular a la edad de 30 años. Por tanto, los obstetras pueden continuar usando un curso simple de betametasona prenatal para la prevención del SDR neonatal (53).

Una consideración final con relación a los riesgos de los CS es que, en el contexto de cuidados críticos maternos, los CS no están contraindicados, aún en caso de sepsis (14, 47, 54).

CONCLUSIONES

1. La terapia con CS antes del PPT es una de las más importantes terapias antenatales basada en la evidencia, para reducir la mortalidad perinatal y disminuir las tasas de SDR, HIV y EN, en niños prematuros. Los beneficios del tratamiento en embarazos menores de 34 semanas, sobrepasan claramente los riesgos (13, 14, 34, 44). Es un raro ejemplo de tecnología que, además de mejorar la salud, produce ahorros sustanciales de costos (9).
2. Numerosos estudios no han mostrado evidencia de peligro a largo plazo, particularmente con un curso simple de CS administrados antes de las 34,0 semanas de embarazo (7, 14, 50).
3. Esta práctica es soportada por el metaanálisis inicial de Crowley y col (5), en 1990; la Conferencia de Consenso de los NIH en 1994 (9), la segunda Conferencia de Consenso de los NIH para evaluar los cursos múltiples en el 2000 (16) y las recomendaciones prácticas de numerosas instituciones y sociedades científicas y obstétricas, alrededor del mundo (1, 2, 13, 14).
4. Actualmente no hay controversia en que mujeres con PPT antes de 32-34 semanas de embarazo, deben ser tratadas con CS (tabla 2) (2, 13-15, 44).
5. Actualmente se recomiendan los cursos de rescate

ADMINISTRACIÓN PRENATAL DE CORTICOSTEROIDES PARA
MADURACIÓN PULMONAR FETAL: REALIDAD MUNDIAL

Tabla 2

Terapia prenatal con corticosteroides para embarazadas en riesgo de parto pretérmino en los próximos 7 días

Condición	Recomendación
23,0-23,6 SG	Curso simple de CS, basado en la decisión familiar sobre resucitación, sin considerar el estado de las membranas y sin importar el número de fetos.
24,0-33,6 SG	Curso simple de CS, inclusive para aquellas con membranas rotas y con embarazos múltiples.
34,0-36,6 SG	Curso simple de CS, en mujeres que no han recibido un curso previo de CS.
37,0-38,6 SG	Debido a la falta de evidencias sobre la seguridad del uso de CS después de las 36 semanas de embarazo, más que administrar CS, las cesáreas deben retardarse hasta las 39 semanas
Curso de rescate	Se debe considerar un curso simple de rescate en mujeres con menos de 34 0/7 semanas de gestación, cuyo curso anterior de CS fue administrado más de 14 días previos. Se puede proveer un curso de rescate, tan temprano como a 7 días de la dosis anterior, si está indicado por el escenario clínico.
Cursos parciales	Se debe administrar la primera dosis de CS, aún si la posibilidad de dar la segunda no es probable, basado en el escenario clínico.
Cursos múltiples, seriales, repetidos o semanales.	Actualmente no se recomiendan.
RPM	Curso simple de CS entre 24,0-33,6 SG. También se debe considerar iniciar a las 23 0/7 SG, sin considerar el estado de las membranas.
Embarazos múltiples	A menos que exista alguna contraindicación, se debe administrar un curso simple de CS entre 24,0-33,6 semanas de embarazo sin importar el número de fetos. En ausencia de datos, es razonable extender esto, de manera que los CS puedan ser administrados a embarazadas iniciando a las 23,0 SG, sin importar el número de fetos.
Síndrome HELLP/ preeclampsia severa	Un curso simple de CS es beneficioso para niños pretérmino de mujeres con síndrome HELLP/ preeclampsia severa.
RCF	El efecto es conflictivo, con estudios de grandes cohortes que revelan ratas significativamente más bajas de SDR, HIV y muerte perinatal. Concordantemente, los CS deben ser individualizados. Los beneficios de los CS maternos sobrepasan los posibles efectos adversos.

SG: semanas de gestación CS: corticosteroides RPM: rotura prematura de membranas HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas RCF: restricción del crecimiento fetal SDR: síndrome de dificultad respiratoria HIV: hemorragia intraventricular.

- (29, 30) y los cursos parciales (13, 14, 16), mientras que los cursos múltiples, seriales, repetidos o semanales, no se recomiendan (16).
6. Los CS también se recomiendan en algunas condiciones clínicas como RPM, embarazos múltiples, preeclampsia severa/síndrome HELLP y RCF (9, 14, 16, 48).
 7. Se debe apoyar la vigilancia de resultados a largo plazo, después de la exposición en útero a CS (14).
 8. Se necesitan estudios de seguimiento durante la infancia y la adultez, en embarazos pretérmino tardío y en los grupos que han recibido cursos múltiples (44).
 9. Se deben buscar estrategias para optimizar la administración apropiada y a tiempo de CS (14).
 10. La realidad mundial es que, desde hace más de 4 décadas, la terapia con CS para MPF ha demostrado eficacia clínica y seguridad materna

y fetal, mediante investigación de primer nivel (31 PCA y 10 revisiones sistemáticas), con los mismos resultados positivos sobre la reducción del SDR y la morbilidad y mortalidad perinatal; a tal punto que para la Librería Cochrane constituye el mejor ejemplo de investigación clínica y en su logo incluye el primer metaanálisis realizado por la Dra. Patricia Crowley en 1981 con 7 PCA (55). Además, ha sido reglamentada por 2 conferencias de consenso auspiciadas por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. y apoyadas por las principales instituciones de Salud y Asociaciones Científicas del mundo (9-27, 56).

REFERENCIAS

1. Briceño-Pérez C. Maduración pulmonar fetal. Prevención exitosa de complicaciones y muertes perinatales. Caracas: Amolca; 2008.
2. Wapner R, Jobe A. Controversy: antenatal steroids. *Clin Perinatol*. 2011; 38 (3): 529-545.
3. Liggins G, Howie R. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515-525.
4. Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141 (3): 276-287.
5. Crowley P, Chalmers I, Keirse M. The effects of corticosteroids administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97 (1): 11-25.
6. Scientific Advisory Committee. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. London: Antenatal corticosteroid administration reduces the incidence of neonatal respiratory distress syndrome; 1992
7. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173 (1): 322-335.
8. Sinclair J. Metaanalysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173 (1): 335-344.
9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Statement. 1994; 12 (2): 1-24.
10. 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): 340-342.
11. Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada Committee Opinion. Ottawa: Committee on Obstetric Practice: antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Number 53; 1995
12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. London: Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline Number 7; 1996
13. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128 (4): e155-e164.
14. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Number 713-- August 2017. *Obstet Gynecol*. 2017; 130 (2): 102-109.
15. Jobe A, Goldenberg R. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219 (1): 62-74.
16. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol*. 2001; 98 (1): 144-150.
17. Visser G, Anceschi M. The EURAIL Working Group. Guidelines on antepartum corticosteroids. *Prenat Neonat Med*. 2001; 6 (6): 368-370.
18. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Number 273-- May 2002. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 871-73.
19. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. January 2003, number 122. *J Obstet Gynecol Can*. 2003; 25 (1): 45-48.
20. Royal College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. London: Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Guideline number 7; 2004 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <https://fagos.org/public/uploads/files/9-8548.pdf>
21. WHO Reproductive Health Library [Internet]. Ginebra: Corticosteroid prior to preterm delivery; 2006 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.rhlibrary.com/Commentaries/hm/Gjhcom.htm>.
22. Antenatal Corticosteroid Clinical Practice Guidelines Panel [Internet]. Auckland: Antenatal corticosteroids given to women prior to birth to improve fetal, infant, child and adult health: Clinical Practice Guidelines. Liggins Institute, The University of Auckland, Auckland. New Zealand. 2015 [consultado 21 de enero de 2019].

- Disponible en: https://ranzcoq.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Liggins-Institute-Antenatal-Corticosteroid-Clinical-Practice-Guidelines.pdf?ext=.pdf
23. Danish Society of Obstetrics and Gynecology [Internet]. Celeston Sandbjerg: Antenatal corticosteroid treatment for lung maturation: a) Rescue b) Before elective cesarean section after GA 34+0; 2016 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: http://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_2016_DEN_Antenatal%20corticosteroid%20treatment%20for%20lung%20maturation.pdf
 24. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal. *Prog Obstet Ginecol* [Internet]. 2003 [consultado 21 de enero de 2019]; 46 (10): 476 - 479. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304501303759354>
 25. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia [Internet]. Buenos Aires: Consenso sobre el uso de corticosteroides para la prevención del síndrome de distrés respiratorio. 2004 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/condistress.pdf>
 26. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría [Internet]. Caracas: Primer consenso Venezolano de Maduración Pulmonar Fetal; 2008 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/0B8OseDC7CWC-ZDB1NGIISUVBeHc/view>
 27. Briceño-Pérez C, Di Muro J, González F. Prevención de secuelas. Uso de esteroides ante-parto. En: González F, editor. Manejo del parto pretérmino. Revisión 2012. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. Caracas: Biotech; 2013. p. 23-26.
 28. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200 (3): 248.e1-248.e9.
 29. ACOG Committee Opinion N° 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. *Obstet Gynecol*. 2011; 117 (2 Pt 1): 422-424.
 30. Royal College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]. London: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green top guideline number 7; 2010 [consultado 21 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.glowm.com/pdf/Antenatal%20Corticosteroids%20to%20Reduce%20Neonatal%20Morbidity.pdf>
 31. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomized trial. *BMJ*. 2005; 331 (2578): 662-664.
 32. Ahmed MR, Sayed Ahmed WA, Mohammed TY. Antenatal steroids at 37 weeks, does it reduce neonatal respiratory morbidity? A randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28 (12): 1486-1490.
 33. Nada AM, Shafeek MM, El Maraghy MA, Nageeb AH, Salah El Din AS, Awad MH. Antenatal corticosteroid administration before elective caesarean section at term to prevent neonatal respiratory morbidity: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 199: 88-91.
 34. Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Marcotte MP. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation. An evaluation of neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (5): 909-916.
 35. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD006614.
 36. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). SMFM Statement: Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (2): B13-B15.
 37. Feitosa-Porto AM, Coutinho IC, Barros-Correia J, Ramos-Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011; 342 (8):d1696.
 38. Ramadan MK, Hussein G, Saheb W, Rajab M, Mirza FG. Antenatal corticosteroids in the late preterm period: a prospective cohort study. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016; 9 (1):15-22.
 39. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70 (2): 95-99.
 40. Yinon Y, Haas J, Mazaki-Tovi S, Lapidot N, Mazkereth R, Hourvitz A, *et al*. Should patients with documented fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation be treated with steroids? *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207 (3): 222.e1-4.
 41. Kassab F. The effect of antenatal steroids on fetal outcome after the 34 weeks of pregnancy in women at high risk of preterm labor. *AAMJ*. 2013; 10 (4): 262-272.
 42. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT,

- Reddy UM, Saade GR, *et al.* Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med.* 2016; 374 (14): 1311-20.
43. Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (5): 1083-1096.
 44. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (3): CD004454.
 45. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol.* 2011; 28 (1): 33-44.
 46. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, *et al.* Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *JAMA* 2011; 306 (21): 2348-2358.
 47. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Care Consensus No. 4: Periviable birth. *Obstet Gynecol.* 2016; 127 (6): e157-69.
 48. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (4): 395-409.
 49. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, *et al.*; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357 (12): 1190-1198.
 50. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015; 125: 1385-1396.
 51. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A *et al.* Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 331 (7518): 665.
 52. Dalziel SR, Rea HH, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rodgers A *et al.* Long term effects of antenatal betamethasone on lung function: 30 year follow up of a randomised controlled trial. *Thorax.* 2006; 61 (8): 678-683.
 53. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A *et al.* Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365 (9474): 1856-1862.
 54. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 170: Critical care in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016; 128 (4):e147-54.
 55. Reynolds LA, Tamsey EM, editores. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: QMUL History C20Medicine; 2005.
 56. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215 (4): 423-430.

Recibido: 14 de marzo de 2019

Aprobado: 29 de julio de 2019