

### 476 Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal

El parto pretérmino es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad perinatal. Es el responsable del 75% de las muertes neonatales no vinculadas a malformaciones congénitas. Las principales complicaciones asociadas a la prematuridad son el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrosante, la displasia broncopulmonar, la persistencia del conducto arterioso, la retinopatía y la sepsis.

#### CORTICOIDES Y MADUREZ FETAL

En 1972, Liggins publica el primer estudio aleatorizado con betametasona en humanos, en gestaciones de menos de 32 semanas. En este trabajo se demostraba una reducción del SDR, con una mortalidad perinatal cinco veces menor en los neonatos de madres tratadas<sup>1</sup>.

Numerosas publicaciones posteriores confirmaron la eficacia de los corticoides como inductores de la madurez pulmonar, hasta que un metaanálisis publicado en 1995 demostró que la administración en los partos pretérmino se asociaba no sólo a una disminución de la mortalidad neonatal y del síndrome de dificultad respiratoria, sino también a la de las otras grandes complicaciones de la prematuridad: la hemorragia intraventricular (*odds ratio* [OR] = 0,38; intervalo de confianza [IC] 95%, 0,23-0,94) y la enterocolitis necrotizante (OR = 0,32; IC del 95%, 0,16-0,64). El riesgo de SDR experimenta una disminución global del 50% (OR = 0,35; IC del 95%, 0,26-0,86). No se han comprobado efectos beneficiosos de los corticoides en fetos de > 34 semanas de gestación<sup>2</sup>.

El beneficio es máximo después de haber recibido un ciclo completo de tratamiento, entre las 24 h y los 7 días después del inicio, pero la mortalidad, el SDR y la HIV empiezan a disminuir incluso antes de transcurridas 24 h, por lo que se considera adecuada la administración de corticoides en todos los casos, excepto si el parto es inminente<sup>3</sup>.

La efectividad de los corticoides sobre el pulmón fetal no se ve mermada por la posibilidad de emplear surfactante después del nacimiento. Es más, la

exposición prenatal a los corticoides potencia la respuesta a la administración posterior del surfactante<sup>4</sup>.

En las Conferencias de Consenso realizadas en 1994 y 2000 se concluyó que los beneficios de los corticoides sobrepasaban ampliamente los riesgos potenciales y que deben administrarse a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24-34 semanas, con independencia del sexo fetal, la raza o la posible terapia con surfactante<sup>3,5</sup>.

#### EFFECTOS DE LOS CORTICOIDES

Los corticoides actúan en las células epiteliales y del mesénquima y modifican el desarrollo estructural y la diferenciación celular. Estimulan la diferenciación de las células epiteliales y los fibroblastos y la síntesis y secreción de surfactante en los neumocitos tipo II.

Después de su administración se observa un incremento de la distensibilidad pulmonar fetal y del volumen máximo, una disminución de la permeabilidad vascular y una mayor depuración de agua. Inducen la síntesis de todos los componentes conocidos del surfactante e incrementan el porcentaje de fosfatidilcolina saturada. Promueven, también, la diferenciación y la maduración celular en otros órganos y sistemas, como el intestino, el encéfalo, el páncreas o la piel<sup>6</sup>.

Entre los esteroides sintéticos, la betametasona y la dexametasona son los que tienen mayor actividad glucocorticoide con mínima actividad mineral-corticoide. Son estereoisómeros con actividad biológica similar, atraviesan la barrera placentaria en forma activa y tienen vidas medias prolongadas, de 36 y 72 h respectivamente<sup>7</sup>. La afinidad de los receptores de glucocorticoides en el pulmón fetal es mayor para la betametasona que para la dexametasona y la disminución en la mortalidad neonatal y la leucomalacia periventricular se han demostrado únicamente en la primera<sup>6,8</sup>.

#### Efectos secundarios

La administración de corticoides tiene posibles efectos secundarios tanto sobre la madre como sobre el feto. Entre los efectos maternos se describen:

1. Hiperglucemia:
  - Descompensación metabólica en gestantes diabéticas.
  - Hiperglucemia transitoria en embarazadas no diabéticas<sup>2</sup>.
2. Edema agudo de pulmón:
  - Se ha observado en pacientes que habían recibido simultáneamente betamiméticos o sulfato de magnesio<sup>3</sup>.
3. Susceptibilidad a la infección:
  - Se ha comunicado una disminución de la respuesta inmunitaria, aunque el incremento real de la tasa de infección es dudosa<sup>2</sup>.
4. Supresión suprarrenal:
  - No se ha observado después de un tratamiento completo, pero sí tras recibir varias dosis<sup>9</sup>.
5. Aumento de la dinámica uterina en embarazos múltiples<sup>10</sup>.

La información sobre los posibles efectos secundarios fetales es poco consistente y a veces, contradictoria. Se ha descrito un aumento de la diferenciación celular, de la involución del timo y de la infección neonatal y disminución de la división celular, el crecimiento fetal, la mielinización, la madurez neurológica, la respuesta de las células T y la transferencia de glucosa. Los posibles efectos adversos se asociarían probablemente a dosis repetidas<sup>11</sup>.

## CONTRAINDICACIONES DE LOS CORTICOIDEOS

1. Ausencia de indicación fetal:
  - Feto muerto.
  - Malformación incompatible con la vida.
2. Parto inminente:
  - Expulsivo.
  - Corioamnionitis.
  - Desprendimiento precoz de placenta.
  - Pérdida de bienestar fetal.
3. Condiciones maternas:
  - Cetoacidosis diabética.

## SITUACIONES ESPECIALES

– *Rotura prematura de membranas*. El SDR se reduce sustancialmente en mujeres con rotura prematura de membranas que han recibido corticoides

(OR = 0,44; IC del 95%, 0,32- 0,60). Por otra parte, no se ha demostrado que en estas mujeres exista una mayor incidencia de infección (OR = 0,84; IC del 95%, 0,57-1,23)<sup>12,13</sup>.

– *Diabetes descompensada*. Los betamiméticos solos o con corticoides son el principal factor asociado a la aparición de cetoacidosis durante el embarazo<sup>14</sup>. La maduración fetal no está contraindicada en las mujeres diabéticas, pero debe ir acompañada de un estricto control metabólico.

– *Preeclampsia*. No se ha demostrado un mayor riesgo de muerte fetal en gestantes con preeclampsia tratadas con corticoides<sup>14</sup>.

## DOSIS REPETIDAS

No hay ninguna duda de que una sola dosis completa de esteroides disminuye la probabilidad de SDR, HIV, enterocolitis necrosante y muerte neonatal. Sin embargo, la indicación de repetir las dosis o el riesgo que esto pudiera suponer son objeto actualmente de controversia<sup>16</sup>. El hábito de repetir las dosis de corticoides semanalmente partió de los resultados obtenidos en el primer metaanálisis, en el que se comprobó que el efecto de los corticoides era máximo entre las 24 h y los 7 días después de la administración<sup>2</sup>. Se asumió que después de 7 días el efecto revertía y que era necesario repetir las dosis semanalmente mientras se mantuviera el riesgo de parto pretérmino. Esta conducta se generalizó sin estar sustentada por ninguna evidencia.

El metaanálisis Cochrane puso de manifiesto una disminución del SDR después de 7 días de la administración de corticoides, aunque el resultado estaba en el límite de la significación estadística (OR = 0,41, IC del 95%, 0,18-0,98)<sup>12</sup>. En un estudio prospectivo posterior no se observaron diferencias en los resultados perinatales entre los neonatos que habían recibido corticoides una o 2 semanas antes del parto<sup>17</sup>. Por el momento sólo se dispone de un estudio aleatorizado, que compara la administración de una única dosis completa de betametasona frente a dosis repetidas semanalmente hasta el parto. No se observó descenso de la mortalidad perinatal, el SDR, la displasia broncopulmonar, la HIV, la leucomalacia periventricular, la enterocolitis necrosante o la sepsis. La única variable que disminuyó en las pacientes que recibieron dosis semanales fue el SDR grave<sup>18</sup>. Por

478 otro lado, la repetición semanal de las dosis no mejora la función pulmonar del neonato<sup>19</sup>.

Además, existen dudas sobre los posibles efectos secundarios de las dosis repetidas. En animales de experimentación se ha observado disminución del peso, y del crecimiento cerebral o pulmonar, degeneración del hipocampo, o incremento de la actividad adrenocortical<sup>11</sup>. En humanos hay pocos estudios prospectivos y los resultados son poco consistentes, y a veces contradictorios. Se ha comunicado reducción de la circunferencia cefálica neonatal, del peso al nacimiento, de los valores plasmáticos de cortisol e incremento de la infección y de la mortalidad neonatal<sup>20-25</sup>.

En definitiva, la administración de dosis repetidas no ofrece beneficios claros y podría tener efectos negativos a largo plazo. No existe acuerdo respecto a si deben utilizarse, en qué número y con qué frecuencia. Se ha sugerido que una dosis de rescate única de betametasona puede disminuir el SDR comparado con una dosis simple<sup>26</sup>, o administrar un máximo de dos dosis completas separadas por 2 semanas cuando persiste el riesgo de parto prematuro<sup>27</sup>. La reunión de Consenso del NIH celebrada en 2000 recomendó administrar dosis únicas y reservar las dosis repetidas para los estudios clínicos<sup>5</sup>.

## RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDEOS

1. Son candidatas a recibir corticoides todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre 24-34 semanas de gestación.

2. No se debe modificar la decisión por la raza, sexo fetal o disponibilidad de surfactante para administración posnatal.

3. Todas las pacientes candidatas a recibir tocolíticos lo son también a recibir corticoides.

4. El tratamiento debe realizarse con betametasona, dos dosis de 12 mg por vía intramuscular administradas con un intervalo de 24 h.

5. El efecto máximo se observa entre las 24 h y los 7 días después de haber iniciado la administración, pero el tratamiento de menos de 24 h se asocia también con una disminución de la mortalidad neonatal, el SDR y la HIV. Por ello, deben administrarse corticoides en todos los partos pretérmino, excepto cuando el expulsivo sea inminente.

6. En las roturas prematuras de membranas sin signos de corioamnionitis se recomienda la administración de corticoides para prevenir la HIV.

7. En «embarazos complicados» con riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas se recomienda la administración de corticoides excepto cuando exista una contraindicación materna o la extracción fetal sea inminente.

8. En la práctica clínica, no se recomienda ni la dosis semanal sistemática de corticoides ni la dosis de rescate. Su uso debe quedar, por el momento, reservado para ensayos clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the RDS in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
2. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: A metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
3. NIH Consensus Development Panel of the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
4. Hobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH: Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:508-12.
5. NIH Consensus Development Conference Statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *JAMA* 2000;284:1371.
6. Ballard P, Ballard R. Scientific basis and therapeutics regimen for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
7. Hanes RC Jr. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Goodman LS, Gilman A, Rall TW, et al, editores. *The pharmacologic basis of therapeutics*. New York: Pergamon Press, 1990; p. 1431-59.
8. Baud O, Foix LHL, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-6.
9. McKenna DS, Wittber GM, Samuels P. The effects of repeated doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(Suppl):1S-15S.
10. Elliott JP, Radin TG. The effect of corticosteroids administration on uterine activity and preterm labour in high-order multiple gestations. *Obstet Gynecol* 1995;85:250-4.
11. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7.

12. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
13. Vermillion ST, Soper DE, Bland ML. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:925-9.
14. Kitzmiller IJ. Diabetic ketoacidosis and pregnancy. *Contemporary Ob/Gyn* 1982;20:141.
15. Amorin MM, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1283-8.
16. Aghafajari F, Muyphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1073-80.
17. Vermillion ST, Soper DE, Neuman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol* 2001;97:491-3.
18. Guinn D, Atkinson W, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA* 2001;286:1581-7.
19. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, et al. The effect of single remote course versus weekly courses of antenatal corticoids on functional residual capacity in preterm infants: A randomised trial. *Pediatrics* 2002;110:280-4.
20. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
21. Macones GA, Banks B, Cnaan A, Satmilio D, Merril J, Morgan MA. Multiple course antenatal steroids are independently associated with increased mortality in neonates born at less than 28 weeks gestation [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180: S103.
22. Banks B, Cnaan A, Morgan M, Parer J, Merril J, et al. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
23. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:810-4.
24. Shelton S, Boggess K, Murtha A, Groff A, Herbert W. Repeated fetal betamethasone treatment and birth weight and head circumference. *Obstet Gynecol* 2001;97:301-4.
25. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD. Antenatal dexamethasone and decrease birth weight. *Obstet Gynecol* 2001;97:485-90.
26. Vermillion S, Bland M, Soper D. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 1086-9.
27. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1221-9.

Los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios.