

# Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal

(Actualizado julio 2012)

**NOTA: Sustituye al protocolo de Pruebas de madurez fetal (2004) y al protocolo de Aceleración farmacológica de la madurez pulmonar fetal (2003).**

## INTRODUCCIÓN

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), hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, persistencia del conducto arterioso, retinopatía y sepsis.

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.

Tras 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. También promueven la diferenciación y maduración celular en otros órganos y sistemas como el intestino, encéfalo, páncreas y piel<sup>(1)</sup>.

## BENEFICIOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES

En 1972, Liggins publicó el primer estudio randomizado sobre la utilidad de la betametasona en la prevención del SDR del recién nacido pretérmino, demostrando una reducción del SDR, con una mortalidad perinatal cinco veces menor en los neonatos de madres tratadas con betametasona<sup>(2)</sup>.

Publicaciones posteriores confirmaron la eficacia de los corticoides como inductores de la madurez pulmonar, hasta que un metaanálisis de 18 estudios, publicado en 1995, demostró que la administración de corticoides a la gestante con amenaza de parto pretérmino se asociaba no sólo a una disminución del SDR, sino también de la mortalidad neonatal, HIV y enterocolitis necrotizante, sin un aumento de la morbilidad infecciosa materno-fetal (NE: Ia-A)<sup>(3)</sup>. Posteriormente, una revisión Cochrane con 21 estudios, además de confirmar los resultados anteriores, evidenció una disminución de

la necesidad de asistencia respiratoria, ingresos en la unidad de cuidados intensivos e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida en el grupo tratado con corticoides (NE: Ia-A)<sup>(4)</sup>. Asimismo, confirmó que los corticoides prenatales eran efectivos en mujeres con rotura prematura de las membranas amnióticas y trastornos hipertensivos del embarazo.

## GESTANTES CANDIDATAS A TRATAMIENTO

Los beneficios de la administración de corticoides sobrepasan ampliamente los riesgos potenciales y deben administrarse a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24<sup>+0</sup> y 34<sup>+6</sup> semanas de gestación<sup>1</sup>, con independencia del sexo fetal, de la raza o de la posible terapia con surfactante exógeno.

**Se recomienda la administración de corticoides antenatales a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24<sup>+0</sup> y 34<sup>+6</sup> semanas de gestación. (A)**

En los últimos años ha crecido el interés sobre si los corticoides prenatales podrían ser útiles en edades de gestación más precoces. Recientemente se han publicado dos estudios observacionales que valoran la utilidad de los corticoides en el límite de la viabilidad. Ambos concluyen que la administración de corticoides disminuye de forma significativa la mortalidad neonatal y las secuelas neurológicas de los fetos nacidos a las 23 semanas de gestación<sup>(5,6)</sup>. A pesar de ello, tanto la mortalidad como las secuelas neurológicas continúan siendo extremadamente elevadas, por lo que en estas semanas de gestación se impone un cuidadoso juicio clínico basado en los resultados perinatales de cada centro y su discusión con los futuros padres, antes de proceder a la administración de corticoides (NE: III-B).

**La administración de corticoides disminuye de forma significativa la mortalidad neonatal y las secuelas neurológicas de los fetos nacidos a las 23 semanas de gestación, por lo que pueden ser empleados en gestantes con riesgo de parto prematuro entre las 23<sup>+0</sup> y las 23<sup>+6</sup> semanas de gestación. (B)**

En relación a la eficacia de los corticoides en la prematuridad tardía, existen pocos estudios. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado en el que se incluyeron 320 gestantes, no observándose ninguna diferencia en la morbilidad respiratoria entre los grupos tratados con corticoides o con placebo<sup>(7)</sup>. Este estudio demuestra que la incidencia de problemas respiratorios (SDR y taquipnea transitoria)

<sup>1</sup> Según la FIGO y la OMS la duración de la gestación se mide desde el primer día del último período menstrual normal. La edad de la gestación se expresa en días completos o en semanas completas. Así, los acontecimientos que ocurren del 280 (40<sup>+0</sup> semanas) al 286 (40<sup>+6</sup> semanas) días completos después del comienzo del último período menstrual normal se considera que ocurren en la 40 semana de gestación. De la misma forma los acontecimientos que ocurren del 238 (34<sup>+0</sup> semanas) al 244 (34<sup>+6</sup> semanas) días completos después del comienzo del último período menstrual normal se considera que ocurren en la 34 semana de gestación.

no se ve afectada por la administración antenatal de dos dosis de betametasona después de la 34ª semana de gestación. Únicamente se pudo comprobar una menor incidencia de ictericia neonatal con necesidad de fototerapia, probablemente por una estimulación de la maduración hepática (NE: Ib-A).

En un análisis secundario realizado a partir de los datos de un estudio multicéntrico observacional en el que se estudiaba el tipo de parto tras una cesárea previa<sup>(8)</sup>, se ha podido comprobar, que tras controlar los posibles factores de confusión, en el grupo de gestantes que posteriormente tuvieron un pretérmino tardío (34<sup>+0</sup>-36<sup>+6</sup>) no hubo diferencias significativas ni en las tasas de SDR (OR 0,78; IC 95% 0,60-1,02), ni en la necesidad de soporte ventilatorio (OR 0,75; IC 95% 0,55-1,03) entre las mujeres que recibieron un ciclo de corticoides antenatales (n=550), en comparación con aquellas que no los recibieron (n=5.374) (NE: IIa-B).

### CICLO ÚNICO VS DOSIS MÚLTIPLES <sup>(2)</sup>

El máximo beneficio, tras un ciclo completo de tratamiento (2 dosis), se observa entre las 24 horas y los siete días después de la administración de la segunda dosis de corticoides (NE: Ia-A). No obstante, la mortalidad, el SDR y la HIV empiezan a disminuir antes de transcurridas las primeras 24 horas, por lo se considera adecuada la administración de corticoides en todos los casos, excepto si el parto es inminente (NE: Ia-A)<sup>(4)</sup>.

Por el contrario, no se ha observado reducción de la muerte neonatal, SDR y HIV en neonatos cuyo nacimiento se produjo más de 7 días después de la administración del ciclo de corticoides. Este hecho, llevó a que se asumiera que después de 7 días el efecto revertía y que era necesario repetir las dosis semanalmente mientras se mantuviera el riesgo de parto pretérmino<sup>(4)</sup>.

**Excepto si el parto es inminente (tiempo esperado para el parto <1 hora), se recomienda la administración de corticoides, ya que la mortalidad, el SDR y la HIV empiezan a disminuir antes de transcurridas 24 horas. (A)**

En el año 2000 una Conferencia de Consenso coordinada por el Instituto de la Salud norteamericano señaló que no había datos suficientes para justificar el uso de dosis múltiples en la práctica clínica y que hasta que no se demostrara el beneficio de las dosis repetidas de corticoides prenatales, su empleo debía quedar reservado a ensayos clínicos<sup>(9)</sup>. Esta recomendación condujo a que las diferentes sociedades científicas desaconsejaran el empleo de las dosis repetidas de corticoides<sup>(10, 11, 12, 13)</sup> y se comenzara la realización de diferentes ensayos clínicos aleatorizados.

<sup>2</sup> Según la Real Academia Española de la Lengua, se habla de “dosis” cuando el fármaco se administra en una vez (“toma de medicina que se da al enfermo cada vez”). Por ello el término “ciclo”, debe quedar para definir al conjunto de dosis que damos para lograr un efecto terapéutico tras varias dosis. De esta manera, “dosis” sería la inyección intramuscular de 12 mg de betametasona y “ciclo” serían los 24 mg de betametasona administrados en dos días consecutivos (2 dosis). Hablamos de “dosis múltiples” o “dosis repetidas” cuando los corticoides se pautan de forma iterativa con un intervalo variable (en función de las características clínicas de cada caso).

En 2011, la base de datos Cochrane presenta una revisión con 10 de estos estudios clínicos (que incluyen 4.730 mujeres y 5.650 recién nacidos), observándose que el uso de dosis repetida/s de corticoides en mujeres que continuaban con riesgo de parto pretérmino reducía significativamente el riesgo del SDR (cociente de riesgos [CR] 0,83; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,75-0,91; ocho ensayos, 3.206 lactantes) y del resultado neonatal grave (CR 0,84; IC 95%: 0,75-0,94; siete ensayos, 5.094 lactantes). Sus resultados indican que únicamente es necesario tratar 17 gestantes (IC 95% 11-32) para evitar un SDR o 30 mujeres (IC 95% 19-79) para evitar un resultado neonatal grave<sup>(14, 15)</sup>.

La reducción del riesgo de SDR o de un resultado neonatal grave se pudo observar con independencia de los días transcurridos entre las dosis de corticoides y de la dosis de betametasona empleada<sup>(14, 15)</sup>.

Estos resultados tienen relevancia clínica, ya que las dosis repetidas de corticoides se asociaron también a una reducción del uso de asistencia respiratoria mecánica, menor necesidad de oxígeno suplementario, menor utilización de tratamiento inotrópico, menor uso de agentes tensoactivos y un riesgo menor de persistencia del *ductus*. Estos efectos no se asociaron a un incremento de la morbilidad materna. Tampoco se observó un incremento de la corioamnionitis o de la sepsis puerperal y la probabilidad de un parto por cesárea fue la misma entre ambos grupos de tratamiento.

El peso al nacer fue inferior en el grupo tratado con dosis múltiples (diferencia de medias [DM] -75,79; IC 95%: -117,63 a -33,96; nueve ensayos, 5.626 lactantes). Sin embargo, cuando los pesos se ajustaron para la edad gestacional al nacimiento, estas diferencias entre ambos grupos desaparecieron. Al alta hospitalaria tras el nacimiento y en el seguimiento durante la niñez tardía no se observaron diferencias en cuanto al peso, perímetro cefálico y talla entre los niños expuestos a dosis repetidas de corticoides prenatales y los no expuestos<sup>(14, 15)</sup>.

Uno de los problemas que se han esgrimido en relación a la seguridad de las dosis repetidas de corticoides, es su posible efecto sobre el estado cardiovascular y metabólico y sobre el desarrollo antropométrico y neurológico a corto, medio y largo plazo de los niños expuestos. En este momento no existen datos sobre la repercusión que puedan tener a medio y largo plazo (niñez tardía y edad adulta). Sin embargo, cuatro de los ensayos incluidos en la revisión, han publicado los resultados del seguimiento de los neonatos hasta los 2 años de edad corregida, no observándose diferencias en cuanto a la supervivencia, desarrollo neurosensitivo, comportamiento durante la niñez, ni en la salud en general<sup>(14, 15)</sup>.

Los autores de la revisión concluyen que los resultados del metaanálisis apoyan el uso de dosis repetida/s de corticoides prenatales en las mujeres que han recibido un ciclo inicial de corticoides prenatales siete o más días antes y todavía presentan riesgo de parto pretérmino, dado que esta conducta tiene un beneficio clínicamente relevante a corto plazo, en forma de disminución del SDR y de problemas de salud graves en las primeras semanas después del nacimiento<sup>(14, 15)</sup>. Quedan pendientes de conocer los

efectos beneficiosos y los riesgos a largo plazo para la mujer y el recién nacido. El metaanálisis de los datos de pacientes individuales (que está actualmente en proceso) puede aclarar cómo se pueden maximizar los efectos beneficiosos y reducir los efectos perjudiciales<sup>(14, 15)</sup>.

**Tras un ciclo inicial, se recomienda el uso de corticoides de repetición mientras persista o reaparezca el diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino. (A)**

A efectos de este protocolo se considera que una mujer continúa en riesgo de parto pretérmino cuando los datos clínicos sugieren que el parto se puede producir en los siguientes siete días, que es el periodo en el que los corticoides son más efectivos. La razón de esta consideración es porque se trata de pautar los corticoides únicamente cuando la sospecha clínica nos haga pensar en la inmediatez del parto, generalmente porque han reaparecido las circunstancias que dieron lugar a la administración del primer ciclo de tratamiento o porque han aparecido nuevos indicios clínicos o analíticos que así lo sugieren. La prudencia ante posibles efectos no demostrados a largo plazo debe hacer que no se empleen las “dosis semanales” (como se hacía antes del año 2.000), sino únicamente cuando estimemos que el parto pretérmino puede ser inminente.

## SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES

### Efectos secundarios de los corticoides

La administración de corticoides tiene posibles efectos secundarios tanto sobre la madre como sobre el feto.

Entre los **efectos secundarios maternos** se han descrito:

- Hiperglucemia con descompensación metabólica en gestantes diabéticas e hiperglucemia transitoria en embarazadas no diabéticas.<sup>(3)</sup>
- Edema agudo de pulmón: se ha observado en pacientes que habían recibido simultáneamente betamiméticos o sulfato de magnesio.<sup>(16)</sup>
- Susceptibilidad a la infección: se ha comunicado una disminución de la respuesta inmunitaria, aunque el incremento real de la tasa de infección es dudoso.<sup>(3)</sup>
- Aumento de la dinámica uterina en embarazos múltiples.<sup>(17)</sup>

La información sobre los posibles **efectos secundarios fetales** es poco consistente y a veces, contradictoria. Por un lado se ha descrito un aumento de la diferenciación celular, de la involución del timo y de la infección neonatal. Por otro lado, disminución de la división celular, del crecimiento fetal, la mielinización, la madurez neurológica, la respuesta de las células T y la transferencia de glucosa.

A pesar de que todos estos efectos secundarios son posibles, los resultados de los diferentes ensayos controlados informan que la administración de corticoides prenatales no se asocia a complicaciones materno-fetales a corto plazo (NE: Ia-A)<sup>(4)</sup>. El seguimiento a largo plazo (hasta la edad adulta) de los recién nacidos expuestos a un

ciclo de corticoides prenatales tampoco ha evidenciado resultados clínicos adversos (NE: Ib-A)<sup>(18, 19)</sup>.

En la actualidad no disponemos de datos sobre la repercusión (beneficios o riesgos) que puedan tener a medio y largo plazo (niñez tardía y edad adulta) la administración de dosis repetidas de corticoides<sup>(14, 15)</sup>.

### Contraindicaciones de los corticoides

- Ausencia de indicación fetal:
  - Feto muerto.
  - Malformación fetal incompatible con la vida.
  - Una contraindicación relativa sería el parto inminente (cuando el parto se espera que tenga lugar en menos de 1 hora).
  - Situaciones que requieran una extracción fetal inmediata como:
    - Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.
    - Pérdida de bienestar fetal.
  
- Condiciones maternas:
  - Cetoacidosis diabética.
  - Infecciones sistémicas graves, incluida la tuberculosis y la sepsis<sup>(13)</sup>.

### SITUACIONES ESPECIALES

**Gestantes diabéticas.** Aunque no se ha demostrado su efectividad (las gestantes diabéticas se excluyeron sistemáticamente de todos los estudios aleatorizados), en situaciones de riesgo de prematuridad, existe consenso en administrar betametasona siguiendo el mismo protocolo que en las gestantes no diabéticas. Los corticoides son uno de los principales factores asociados a la aparición de cetoacidosis durante el embarazo<sup>(20)</sup>, por lo que debe extremarse el control metabólico, incrementando la dosis de insulina un 30-40% o iniciando su administración en caso de diabéticas gestacionales no insulinizadas previamente, si fuera necesario (NE: IV-C).

**Se recomienda administrar corticoides prenatales a las gestantes diabéticas con riesgo de parto pretérmino, realizando un estricto control metabólico y ajustando adecuadamente las dosis de insulina (C).**

No hay datos sobre el efecto o los beneficios de las dosis múltiples de corticoides en las gestantes diabéticas.

**Cesárea electiva.** Diferentes estudios han evidenciado que realizar una cesárea electiva antes de las 39ª semana de gestación incrementa el riesgo de morbilidad, principalmente respiratoria, de los recién nacidos<sup>(21, 22)</sup>.

**Para minimizar el riesgo de problemas respiratorios, se recomienda que la cesárea electiva se realice a partir de la 39<sup>+0</sup> semana de gestación. (A)**

En la actualidad únicamente disponemos de un estudio que compara la administración profiláctica de betametasona 48 horas antes de la realización de una cesárea electiva a término (n=467), frente al tratamiento habitual sin corticoides (n=475)<sup>(23)</sup>. Las mujeres asignadas al azar al grupo de tratamiento recibieron dos dosis intramusculares de betametasona dentro de las 48 horas previas al parto, mientras que las asignadas al grupo control recibieron el tratamiento habitual sin corticoides. De los 35 recién nacidos que ingresaron en las unidades de cuidados especiales neonatales por dificultad respiratoria, 24 eran del grupo control y 11 del grupo que habían recibido tratamiento con betametasona (RR 0,46; IC 95%: 0,23-0,93). No hubo diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ni en la incidencia de taquipnea transitoria del recién nacido, ni del síndrome de dificultad respiratoria. Los autores sugieren que tanto la administración de betametasona prenatal, como el retrasar la cesárea electiva hasta la semana 39ª, reducen los ingresos de los recién nacidos por dificultad respiratoria en las unidades de cuidado especiales.

Los resultados de este ensayo pueden ser importantes dado el incremento actual en la tasa de cesáreas y la saturación de las unidades neonatales. Sin embargo, sus resultados deben interpretarse con cautela dado el carácter “no ciego” del estudio, la no adhesión al protocolo en más del 20% en el grupo betametasona y que el número de recién nacidos que ingresaron, por cualquier eventualidad, fue similar en ambos grupos (26 en el grupo betametasona y 32 en el grupo control). Son necesarios estudios con mayor tamaño muestral y con periodos de observación más largos para poder resaltar las potenciales diferencias en la incidencia del SDR y la taquipnea transitoria del recién nacido<sup>(24)</sup>.

**Gestación múltiple.** Aunque no existe una evidencia clara de que la administración de corticoides en las gestaciones múltiples disminuya la morbi-mortalidad perinatal, parece razonable su uso, dada su alta efectividad en las gestaciones únicas y a que los estudios en gestaciones múltiples incluyen un número limitado de pacientes<sup>(4)</sup> (NE: IV-C).

**Se recomienda la administración de corticoides prenatales en las gestaciones múltiples con riesgo objetivo de parto pretérmino (C).**

No hay datos sobre el efecto o los beneficios de las dosis múltiples de corticoides en las gestaciones múltiples.

**Rotura prematura de membranas.** El SDR se reduce sustancialmente en los nacidos de mujeres con rotura prematura de membranas que han recibido corticoides<sup>(4, 13)</sup> (NE: 1a-A). Por otra parte, no se ha demostrado que en esta situación clínica exista una mayor incidencia de infección<sup>(4, 25)</sup>.

En la actualidad no hay datos suficientes para poder evaluar adecuadamente el efecto que puedan tener las dosis múltiples de corticoides en pacientes con rotura prematura de membranas. Únicamente contamos con un pequeño subgrupo de mujeres (n=160) extraídas del estudio de Guinn<sup>(26)</sup> en el que observa que las dosis múltiples producen

una reducción aunque no significativa del distrés respiratorio (RR 0,87; IC 95% 0,60-1,24) y de la mortalidad fetal o neonatal (RR 0,49; IC 95% 0,13-1,88), pero se asocian con un incremento significativo del riesgo de corioamnionitis (RR 1,56; IC 95% 1,05-2,31). Estos resultados hacen que tengamos que ser prudentes con el empleo de las dosis múltiples en gestaciones con rotura prematura de membranas.

**Corioamnionitis.** Existe evidencia procedente de estudios observacionales de que la presencia de una corioamnionitis se asocia de forma significativa a leucomalacia periventricular y parálisis cerebral<sup>(27)</sup>. Por ello se ha sugerido que la demora en el parto en caso de corioamnionitis, comportaría un incremento en la incidencia de estas patologías. Sin embargo, un metaanálisis de estudios observacionales ha apuntado que la administración prenatal de corticoides reduciría los resultados neonatales desfavorables tales como el SDR, HIV y leucomalacia periventricular (NE: III-B)<sup>(28)</sup>. Aunque estos resultados sugieren el beneficio de los corticoides antenatales en gestantes con corioamnionitis clínica, mientras no dispongamos de un estudio aleatorizado, debemos ser prudentes antes de hacer ninguna recomendación clínica sobre este punto<sup>(28)</sup> y por el momento, no se debe demorar el parto si la condición materna o fetal justifica la finalización de la gestación<sup>(13)</sup>. No obstante un lapso de tiempo de hasta 12 horas con cobertura antibiótica adecuada es una actitud segura y puede permitir la vía vaginal en muchos casos<sup>(29)</sup>.

**Corticoides profilácticos.** No hay evidencia que apoye la administración de corticoides en gestaciones epidemiológicamente asociadas a prematuridad (antecedente de parto pretérmino, gestaciones múltiples, etc, ...) sin que exista un riesgo objetivo de parto pretérmino<sup>(13)</sup>.

**Crecimiento intrauterino restringido.** El crecimiento intrauterino restringido no es una contraindicación para el empleo de corticoides antenatales (NE: IIb-B). No hay datos sobre el efecto o los beneficios de las dosis múltiples de corticoides en las gestaciones con crecimiento intrauterino restringido.

## TIPO, DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL CORTICOIDE

Los tratamientos que han demostrado ser efectivos en la maduración pulmonar fetal han sido:

- Betametasona, 12 mg cada 24 horas durante 48 horas (2 dosis) intramuscular o,
- Dexametasona, 6 mg cada 12 horas durante 48 horas (4 dosis) intramuscular.

**Las pautas recomendadas de corticoides son: betametasona: 12 mg IM, cada 24 horas, 2 dosis o dexametasona: 6 mg IM, cada 12 horas, 4 dosis. (A)**

Otras pautas de tratamiento como la administración de betametasona, 12 mg cada 12 horas, no pueden recomendarse ya que la evidencia que la sustenta es aún escasa<sup>(30)</sup>.

En relación a cuál de las dos pautas de tratamiento sería la más adecuada, los estudios muestran resultados dispares. Por una parte, una revisión Cochrane con 10 ensayos, informó que la dexametasona podría tener alguna ventaja sobre la betametasona al observar una disminución de la HIV en el grupo tratado con dexametasona. Por el



contrario, los neonatos tratados con dexametasona ingresaban más frecuentemente en la UCI neonatal (NE: Ia-A)<sup>(31)</sup>.

Otros estudios han observado beneficios de la utilización de betametasona sobre la dexametasona. Así, se ha descrito una mayor reducción del riesgo de muerte de los neonatos cuyas madres habían recibido betametasona<sup>(32)</sup>. De igual forma dos estudios retrospectivos observaron una reducción del riesgo de presentar una leucomalacia periventricular en los fetos expuestos a betametasona (NE: III-B)<sup>(33, 34)</sup>.

Por todo lo citado, solo se puede concluir que en la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar un tratamiento sobre el otro, por lo que, tanto la betametasona como la dexametasona, a las dosis indicadas, son adecuadas para la maduración fetal.

La vía de administración óptima del corticoide también ha sido objeto de varios estudios. La vía oral aportaría ciertas ventajas sobre la vía intramuscular, no obstante se ha observado que los fetos expuestos a dexametasona por vía oral presentan un incremento significativo de sepsis neonatal<sup>(31)</sup>. Diferentes estudios observacionales, principalmente realizados en animales, han analizado el efecto de la administración de corticoides directamente al feto (intraamniótica, intravenosa o intramuscular) sin observar una mejoría de los resultados con respecto a la administración materna<sup>(35)</sup>.

La administración de ciclos múltiples comporta otra serie de problemas o dudas. En primer lugar, el tipo de corticoide a utilizar. Dado que en los diferentes ensayos con ciclos múltiples únicamente se ha empleado la betametasona, parece lógico utilizar este corticoide si se decide optar por esta forma de administración. Otro aspecto importante en cuanto a la administración de ciclos múltiples es la pauta de administración. Los diferentes ensayos con ciclos múltiples han utilizado diversas pautas. Tras el primer ciclo (betametasona 12 mg/24 horas, dos dosis), las diferentes opciones empleadas han sido varias: ciclos (dos dosis) repetidos cada 7 días<sup>(36)</sup>, ciclos (dos dosis) repetidos cada 14 días<sup>(37)</sup> o dosis (una única dosis) repetida cada 7 días<sup>(38)</sup>.

Hasta que haya información más clara disponible sobre la dosis óptima de tratamiento y la frecuencia de administración, parece prudente utilizar el régimen de tratamiento de alguno de los ensayos que han señalado efectos beneficiosos neonatales<sup>(14, 15)</sup>. De todas, la pauta empleada en el ensayo de Crowther<sup>(38)</sup> es la que ha demostrado más claramente los beneficios y probablemente es en la que la dosis total administrada es menor. En su estudio, Crowther empleaba una dosis única de 12 mg de betametasona semanal, si la paciente continuaba con riesgo de parto pretérmino<sup>(38)</sup>.

Este aspecto es importante por cuanto en algunos estudios se ha observado que el efecto de los corticoides sobre el crecimiento fetal es dosis dependiente. Este hecho también se pudo comprobar en el ensayo de Wapner<sup>(36)</sup> en el que solo se evidenció una disminución significativa del peso fetal en aquellos casos en que se administraron 4 o más ciclos de corticoides.

Una situación clínica que puede plantear dudas acerca del tratamiento a realizar es cuando el riesgo de parto pretérmino reaparece transcurridos más de 14 días tras la administración de la última dosis de corticoides. Dado que no hay evidencia suficiente en que sustentar una recomendación en esta situación clínica concreta, se puede optar bien por instaurar un ciclo completo (2 dosis), o bien seguir con la administración de una dosis única cada 7 días mientras persista el riesgo.

En base a estas consideraciones, **los criterios para el empleo de ciclos múltiples serían:**

- Tan sólo se deben usar en aquellos casos en que estén indicados. Es decir, sólo si existe riesgo objetivo de parto pretérmino en los próximos 7 días.
- Empleo del menor número de dosis posible. Parece prudente no sobrepasar las 6 dosis en total.
- El mayor efecto se obtiene cuando la dosis se ha puesto en los siete días previos al parto.
- No se deben emplear de forma profiláctica sin que exista un riesgo objetivo de parto pretérmino. Hay que ser muy rigurosos en la valoración del citado riesgo y no pautar los corticoides “por si acaso”.

**En los tratamientos con ciclos múltiples de corticoides, se recomienda emplear la betametasona. (C)**

**En tratamientos con ciclos múltiples de corticoides, después del primer ciclo (dos dosis), se recomienda utilizar dosis únicas semanales de 12 mg (una dosis), siempre que persista el riesgo de parto pretérmino y se recomienda no sobrepasar las 6 dosis en total. (C)**

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutics regimens for use of antenatal glucocorticoids. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jul;173(1):254-62.

<sup>2</sup> Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics. 1972 Oct;50(4):515-25.

<sup>3</sup> Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol. 1995 Jul;173(1):322-35.

<sup>4</sup> Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.

<sup>5</sup> Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):921-6.

<sup>6</sup> Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN,

---

Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA*. 2011 Dec 7;306(21):2348-58.

<sup>7</sup> Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Apr 12;342:d1696. doi: 10.1136/bmj.d1696.

<sup>8</sup> Gyamfi-Bannerman C, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Rouse DJ, Varner MW, Meis PJ, Wapner RJ, Sorokin Y, Carpenter M, Peaceman AM, O'sullivan MJ, Sibai BM, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Effect of Antenatal Corticosteroids on Respiratory Morbidity in Singletons After Late-Preterm Birth. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):555-559.

<sup>9</sup> NIH Consensus Development Conference Statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-150.

<sup>10</sup> SEGO. Aceleración Farmacológica de la Madurez Pulmonar Fetal. 2003. [http://www.prosego.com/docs/protocolos/pp\\_obs\\_012.pdf](http://www.prosego.com/docs/protocolos/pp_obs_012.pdf)

<sup>11</sup> Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Schneider C, Van Aerde J; Executive Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003 Jan;25(1):45-52.

<sup>12</sup> The American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2, part 1):422-4.

<sup>13</sup> RCOG Green-top Guideline No. 7. 2010. Antenatal Corticosteroids to Prevent Neonatal Morbidity and Mortality. Accesible: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>.

<sup>14</sup> Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jun 15;(6):CD003935.

<sup>15</sup> McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):187-94.

<sup>16</sup> Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995 Feb 1;273(5):413-8.

<sup>17</sup> Elliott JP, Radin TG. The effect of corticosteroid administration on uterine activity and preterm labor in high-order multiple gestations. *Obstet Gynecol*. 1995 Feb;85(2):250-4.

<sup>18</sup> Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May 28-Jun 3;365(9474):1856-62.

<sup>19</sup> Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of

life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ*. 2005 Sep 24;331(7518):665. Epub 2005 Sep 5.

<sup>20</sup> Hawthorne G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Feb;25(1):77-90. Epub 2010 Dec 4.

<sup>21</sup> Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM; Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):111-20.

<sup>22</sup> Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008 Jan 12;336(7635):85-7. Epub 2007 Dec 11.

<sup>23</sup> 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 randomised trial. *BMJ*. 2005 Sep 24;331(7518):662. Epub 2005 Aug 22.

<sup>24</sup> 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 Oct 7;(4):CD006614.

<sup>25</sup> Vermillion ST, Soper DE, Bland ML, Newman RB. Effectiveness of antenatal corticosteroid administration after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Oct;183(4):925-9.

<sup>26</sup> Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Oct 3;286(13):1581-7.

<sup>27</sup> Wu YW, Colford JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Sep 20;284(11):1417-24.

<sup>28</sup> Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG*. 2011 Jan;118(2):113-22. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x. Epub 2010 Nov 4.

<sup>29</sup> Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, Leindecker S, Varner MW, Caritis SN, O'Sullivan MJ, Wapner RJ, Meis PJ, Miodovnik M, Sorokin Y, Moawad AH, Mabie W, Conway D, Gabbe SG, Spong CY; National Institute of Child Health And Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):211-6.

<sup>30</sup> Khandelwal M, Chang E, Hansen C, Hunter K, Milcarek B. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, noninferiority open trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):201.e1-11.

<sup>31</sup> Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD006764.

<sup>32</sup> Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes

---

associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1503-10.

<sup>33</sup> Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, Huon C, Lepercq J, Dehan M, Lacaze-Masmonteil T. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14;341(16):1190-6.

<sup>34</sup> Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):217-24.

<sup>35</sup> Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E; Coordinators Of World Association of Perinatal Medicine Prematurity Working Group. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med*. 2008;36(3):191-6.

<sup>36</sup> Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):633-42. Epub 2006 Jul.

<sup>37</sup> Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Dec 20;372(9656):2143-51.

<sup>38</sup> Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS; Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1913-9.

Los Protocolos Asistenciales 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.

<b>Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible</b>	
<b>Ia</b>	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
<b>Ib</b>	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
<b>IIa</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
<b>IIb</b>	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
<b>III</b>	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
<b>IV</b>	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

<b>Grados de recomendación</b>	
<b>A</b>	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
<b>B</b>	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
<b>C</b>	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)