

CORTICOTERÀPIA ANTENATAL DAVANT DEL RISC DE PREMATURITAT.

Autors: Dra. M.C Medina, Dra. C. Trilla, Dr. J. Armengol (Servei d'Obstetrícia i Ginecologia)
Dra. G. Ginovart (Servei de Pediatria)

Data de revisió: Maig 2013

1. Introducció

El tractament amb corticosteroides en les gestants amb amenaça de part preterme (APP) o risc de prematuritat per qualsevol causa ha demostrat ser una mesura eficaç en la prevenció de la Síndrome de Distrès Respiratori (SDR) i altres patologies característiques de la prematuritat. Així, els estudis conclouen que els corticoides antenatals (CA) permeten disminuir la mortalitat neonatal i la incidència de SDR, Hemorràgia Intraventricular (HIV) i enterocolitis necrotitzant (NEC).

Els estudis publicats suggereixen que el benefici màxim del tractament s'obté entre les 24h i els 7 dies posteriors a la seva administració, amb una reducció de la seva eficàcia un cop passat aquest període. Tot i que inicialment això va provocar una generalització de l'administració de dosis repetides setmanals en els casos en que l'amenaça de part preterme (APP) persistia, l'absència d'evidència en relació als beneficis reals de les dosis de repetició i els seus efectes a llarg termini obliguen a ser selectius en la seva administració.

Actualment, existeix una gran controvèrsia sobre l'efectivitat real de les dosis repetides de CA, així com sobre els efectes adversos neonatals i maternals. Les dades disponibles sobre els possibles efectes adversos neonatals s'han obtingut principalment d'estudis en animals. Pel que fa als estudis en humans sobre l'efectivitat real de repetir tandes de tractament, les seves conclusions son contradictòries. D'altra banda, la manca de estudis que avalin els resultats a llarg termini dels nens sotmesos a dosis repetides de CA obliga a extremar les precaucions. Tanmateix, en la última revisió Cochrane sobre les dosis de repetició (març 2012) conclou que el benefici sobre els resultats neonatals a curt termini avala la seva utilització en les gestants que encara presenten una APP als 7 dies de l'administració de la primera tanda de tractament.

En aquest protocol es revisen les indicacions, pauta de CA a utilitzar, eficàcia i efectes adversos dels CA, així com la utilitat i beneficis de les dosis de repetició. Així mateix, es revisa la conducta a seguir en les següents situacions: gestació múltiple, RCIU,

RPM i corioamnionitis. Cal precisar que donat que els beneficis dels CA s'han demostrat en múltiples aspectes del resultat neonatal i no únicament a nivell respiratori, i que els seus efectes són transitoris, es considera que el terme de "maduració pulmonar" no és el més adequat, per el que es substituirà en el present protocol per el de *Corticoteràpia Antenatal davant el risc de prematuritat*.

2. Indicacions de la corticoteràpia antenatal

Seràn candidates a tractament antenatal amb corticosteroides totes les gestants de 24+0 a 34+6 setmanes de gestació amb risc de part preterme.

En cas de gestants de 23+0 – 23+6 setmanes de gestació serà necessari individualitzar la decisió, i caldrà sempre la implicació consensuada de l'equip d'Obstetrícia i Perinatologia en la presa de decisions. Serà també imprescindible explicar a la família els riscos i beneficis del tractament, així com el pronòstic de la prematuritat en el límit de la viabilitat fetal.

3. Eficàcia de la corticoteràpia antenatal

3.1. Dosi única de CA

La utilització de una única tanda de CA en gestants amb APP o risc de prematuritat per qualsevol causa ha demostrat disminuir un 31% el risc de mort neonatal, un 34% el risc de SDR, un 46% el risc de HIV, un 54% el risc de NEC i un 44% el risc de infecció en les primeres 48h de vida, així com la necessitat de suport respiratori i l'admissió en UCINN.

L'ús d'una única tanda de CA s'associa a una disminució del risc de SDR, HIV, NEC i mort neonatal, per tant, els CA són un tractament imprescindible en tota pacient amb risc de part preterme. És important fer una adequada valoració del risc de prematuritat en cada pacient, per tal de evitar l'ús innecessari de CA. És essencial realitzar una bona selecció de les pacients candidates al tractament.

Tanmateix, l'efectivitat dels CA està subjecta a certs factors condicionants.

- *Edat gestacional*: l'ús de CA ha demostrat disminuir el risc de SDR en totes les edats gestacionals excepte en nens prematurs de < 26sg. De totes maneres, els CA en nens de 24-26sg han demostrat disminuir el risc de mort neonatal (OR 0.57) i HIV (OR 0.39), per el que la seva administració està indicada.
- *Temporalitat de l'efecte*: l'eficàcia del tractament amb CA disminueix progressivament a partir dels 7 dies de la seva administració. La magnitud d'aquesta disminució és major a menor edat gestacional, sent més important en gestants de menys de 30sg.
- *Tipus de corticoide utilitzat*: tant betametasona com dexametasona han demostrat la seva eficàcia respecte al placebo en la disminució del SDR i la milloria del resultat neonatal dels nens prematurs. De totes maneres, s'han publicat diversos treballs que suggereixen algunes diferències entre els dos fàrmacs. Així, betametasona sembla més eficaç en la reducció de la mortalitat neonatal, i alguns estudis publicats conclouen també que podria disminuir la incidència de leucomalàcia periventricular. Dexametasona en canvi, sembla més eficaç en la reducció del risc de HIV severa, tot i que amb un major risc de ingrés del nadó a UCI-NN.
Cal evitar l'ús de dexametasona oral, donat que s'associa a una major incidència de sèpsia neonatal.

3.2. Dosis de repetició

L'ús de tandes o dosis de repetició (passats 7 dies o més de la primera tanda de CA) sembla associar-se a una disminució de la morbiditat respiratòria. En canvi, respecte a la dosi única, no s'observen beneficis clars en altres aspectes com la incidència de HIV, NEC o en la mortalitat neonatal.

En la última revisió Cochrane (2012), es conclou que l'ús de dosis de repetició de CA s'associa a una disminució del risc de SDR (RR 0.83) i de mal resultat perinatal (combined serious outcome) (RR 0.84). També han demostrat disminuir la necessitat de surfactant, oxigenoteràpia, ventilació mecànica i l'ús de fàrmacs inotròpics. Per tant, es conclou que, tenint en compte els beneficis neonatals a curt termini, n'està justificada la seva utilització. No semblen observar-se efectes adversos destacables en el nounat – ni pel que fa als paràmetres de creixement (pes al néixer, talla, perímetre cefàlic), ni pel que fa al risc de infecció neonatal ni en altres aspectes-.

En canvi, en aquesta revisió no s'arriba a cap conclusió respecte a la pauta a utilitzar (tandes o dosis úniques), o nombre màxim de dosis aconsellable. Sí cal destacar que l'únic corticosteroide utilitzat en els estudis és betametasona.

Els treballs que valoren els efectes perjudicials dels CA de repetició destaquen la seva aparició a partir de les 4 dosis de corticoides (betametasona), pel que sembla raonable no sobrepassar aquesta dosi. *(veure apartat 5.b)*

Seràn candidates a dosis repetides de corticoides antenatals totes les gestants que, passats 7 dies des de l'administració de la primera tanda, segueixin presentant risc de part preterme en els propers 7 dies.

S'utilitzaran dosis úniques de betametasona 12mg i.m. en concepte de record. No es sobrepassaran les 4 dosis en total (2 per la primera tanda de CA; 2 dosis de record).

La única excepció pel que fa a les dosis de repetició seran els casos de RCIU (veure apartat específic).

4. Pauta de tractament

Les principals Societats Científiques accepten la utilització de betametasona (12mg/24h 2 dosis i.m.) o dexametasona (6mg/12h 4 dosis i.m.) per la corticoteràpia antenatal.

De totes maneres, donat que sembla que els beneficis podrien ser superiors amb betametasona i que diversos estudis publicats s'inclinen per aquest fàrmac i no per dexametasona, optarem per betametasona com a fàrmac d'elecció al nostre centre, en pauta de 12mg/24h 2 dosis.

Tractament d'elecció: betametasona 12mg/24h i.m, 2 dosis.

(Celestone Cronodose: 3mg betametasona acetat + 3mg betametasona fosfat)

5. Efectes adversos

5.1. Materns

El principal efecte advers en la mare associat a l'ús de CA és la hiperglucèmia transitòria. Tot i que habitualment és clínicament irrellevant, pot requerir ajustar les dosis de insulina en pacients diabètiques, o inclús requerir ingrés hospitalari per control glucèmic en alguns casos.

Els estudis indiquen que l'ús de CA no s'associa a un increment de sepsis puerperal, endometritis o corioamnionitis.

5.2. Neonatal

Diversos estudis en animals i alguns estudis en humans suggereixen que l'ús de corticoides antenatal pot associar-se a diversos efectes indesitjats en el nou-nat. Entre els més freqüents s'han descrit:

- Alteracions en el patró de creixement (perímetre cranial, talla i pes al néixer)
- Supressió de l'eix hipotàlam-hipòfisi-suprarenal
- Alteracions en la mielinització i el creixement cerebral
- Miocardiopatia hipertròfica transitòria
- Sd. Cushingoide neonatal
- Sepsis neonatal
- Involució tímica

Entre ells, els més preocupants són els relatius al patró de creixement alterat i les possibles alteracions en el neurodesenvolupament. Els estudis que més han valorat la rellevància d'aquests efectes han estat realitzats en animals, amb la consegüent dificultat d'extrapolar els resultats a l'home. Pel que fa als estudis en humans, no hi ha conclusions clares respecte a la rellevància clínica dels canvis observats, ni tampoc respecte als efectes o resultats a llarg termini.

Sembla que els efectes adversos neonatals s'observen principalment quan es donen tandes de repetició (sobretot a partir de 4 dosis de corticoides). En canvi, una única tanda de tractament no sembla associar-se a efectes perinatals adversos a curt o llarg termini.

6. Contraindicacions

Es consideren contraindicacions per a l'ús de CA les següents situacions:

- Absència de indicació fetal (p.e. fetus mort)
- Cetoacidosis diabètica materna
- Infecció materna sistèmica greu (inclòs tuberculosi). No s'ha demostrat que els CA suposin un increment del risc infeccions en la mare (donat que el tractament consisteix dosis baixes i puntuals), però davant el risc teòric de infecció caldrà individualitzar la conveniència d'administrar-los si la pacient presenta una infecció sistèmica greu preexistent.

7. Situacions especials

7.1. Gestació múltiple

L'ús de CA no ha demostrat cap benefici neonatal en el cas de les gestacions múltiples. Tampoc s'han realitzat estudis específics en aquesta situació obstètrica per avaluar la seva eficàcia real o la conveniència d'adaptar les pautes de tractament. De totes maneres, donada l'evidència dels beneficis en gestació única, es considera indicat administrar-los també en les gestacions múltiples.

Les pacients amb una gestació múltiple també son candidates a l'ús de CA, amb la mateixa pauta que en cas de gestació única. També podran administrar-se dosis de record si és precís.

7.2. RCIU

Els fetus amb retard de creixement presenten un patró de creixement disminuït, junt amb una redistribució vascular adaptativa. D'altra banda, és important destacar que els mecanismes de protecció fetal es troben alterats en aquesta situació clínica degut a la insuficiència placentària:

- disminució de l'enzim 11-beta hidroxisteroid deshidrogenasa tipus 2 (11b HSD 2; a la placenta): enzim que inactiva el cortisol matern en el seu pas transplacentari cap al compartiment fetal. Per tant, aquests fetus estan habitualment exposats a dosis més elevades de corticoides endògens (materns).
- L'administració de corticoides exògens podria també disminuir la producció d'aquest enzim i accentuar encara més l'exposició fetal als corticoides.

D'altra banda, els fenòmens de redistribució vascular que s'observen en els fetus RCIU són oposats als efectes induïts per els corticoides, i l'ús de CA podria associar-se a un increment del flux sanguini carotídi, amb mecanismes d'oxidació lipídica i mort cel·lular a nivell cerebral.

Les dades disponibles sobre l'eficàcia o seguretat dels CA en els RCIU són contradictòries, però sembla que el benefici podria ser menor que en les gestacions úniques amb fetus que presenten un patró de creixement normal, i no hi ha estudis

que avaluïn específica i adequadament els efectes adversos a curt o llarg termini dels CA en aquests casos.

De totes maneres, considerant que el RCIU és un motiu freqüent de prematuritat i tenint en compte els beneficis dels CA en gestacions úniques es considera adequat administrar-los. Tanmateix, donada la manca d'evidència sòlida sobre els possibles efectes adversos, es restringiran les dosis de repetició en els casos de fetus amb RCIU.

S'administrarà 1 tanda de betametasona (2 dosis de 12mg) als fetus RCIU amb risc de prematuritat, intentant optimitzar el moment de la seva administració (preferiblement 24-48h abans del part).

- En cas de que la primera tanda de corticoides s'hagi administrat abans de les 26sg, hagin passat més de 7 dies des de la seva administració i persisteixi el risc de part en els propers 7 dies, es podrà administrar una dosi única de betametasona 12mg en concepte de record.

- En cas de que la primera tanda de corticoides s'hagi administrat després de les 26sg, no estarà indicat donar dosis de record.

7.3. Prematuritat tardana

S'administrarà una tanda única de CA a tota gestant amb risc de part preterme entre les 34+0 i les 34+6sg.

En canvi, es considera que actualment no hi ha evidència de que l'administració de CA presenti beneficis clars a partir de les 35+0sg, per el que es considera que no està indicat administrar-los a partir d'aquesta edat gestacional.

7.4. Corioamnionitis

Tot i el teòric risc de infecció associat als corticoides, les pacients diagnosticades de corioamnionitis es consideren tributàries de CA donat el benefici fetal potencial derivat del tractament. En canvi, considerant el risc de infecció neonatal i de conseqüències negatives a llarg termini associades a la corioamnionitis (leucomalàcia periventricular, paràlisi cerebral) no hi ha indicació de retardar el part amb l'objectiu de completar el tractament amb CA.

En cas de corioamnionitis, es podrán administrar CA amb l'objectiu de millorar el pronòstic neonatal. No estarà indicat endarrerir el part per tal de poder completar el tractament.

8. Algoritme de tractament de la corticoteràpia antenatal

Gestant de 24+0 – 34+6 sg (gestació única o múltiple) amb APP en els propers 7 dies



Tractament d'elecció:

betametasona 12mg/24h i.m, 2 dosis (1 tanda)

En cas de que no s'hagi produït el part en els següents 7 dies i persisteixi el risc de part preterme, considerar dosis de record:

Betametasona 12mg i.m (1 dosi)



Màxim 2 dosis de record (4 dosis de corticoides en total)

És imprescindible una acurada valoració del risc de part preterme per tal d'evitar l'administració de corticoides en casos on no siguin necessaris. De la mateixa manera, és important valorar el moment en que s'administren els corticoides, i si és possible cal donar-los 24-48h abans del part.

Situacions especials:

- *RCIU*: corticoteràpia antenatal indicada, però no indicades les dosis de repetició.

Si la tanda inicial de CA s'ha administrat abans de les 26 sg es podrà indicar una dosi única de record.

- *Gestants de 23+0 - 23+6 setmanes*: individualitzar segons les característiques del cas. Decisió consensuada sempre amb els equips d'Obstetrícia i Perinatologia

9. Bibliografia

1. Morrison JL, Botting KJ, Seng P, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, et al. Antenatal Steroids and the IUGR Fetus: Are Exposure and Physiological Effects on the Lung and Cardiovascular System the Same as in Normally Grown Fetuses? *J Pregnancy*. 2012;2012:839656.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):422-4.
3. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Dec;207(6):446-54
4. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, Paré E, Adamczak JE, Srinivas SK. Antenatal corticosteroids for late-preterm infants: a decision-analytic and economic analysis. *ISRN Obstet Gynecol*. 2012;2012:491595.
5. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Mar;39(1):47-63.
6. 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.
7. 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.
8. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DA, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, Mol BW. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):49.e1-7.
9. Jian Yun X, Zhaoxia L, Yun C, Qin F, Yuanyuan C, Danqing C. Changes in maternal glucose metabolism after the administration of dexamethasone for fetal lung development. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:652806.
10. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, et al; MACS Collaborative Group. Maternal side-effects after multiple courses of antenatal corticosteroids (MACS): the three-month follow-up of women in the randomized controlled trial of MACS for preterm birth study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Sep;33(9):909-21.
11. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Multigenerational effects of fetal dexamethasone exposure on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of first- and second-generation female offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):217.e1-8.
12. 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.

13. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):491-7.
14. 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.
15. Erni K, Shaqiri-Emini L, La Marca R, Zimmermann R, Ehlert U. Psychobiological effects of prenatal glucocorticoid exposure in 10-year-old-children. *Front Psychiatry.* 2012;3:104.
16. RCOG Guidelines. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. 2010
17. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jun;186(6):1221-6; discussion 1226-9.
18. Protocolos SEGO. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal (Actualizado julio 2012)
19. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R, Gerdes JS. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 May;182(5):1243-9.
20. SOGC Clinical Practice Guidelines. Antenatal corticosteroid therapy for fetal lung maturation. Committee Opinion 2003.