

Original

Corticoides antenatales en la amenaza de parto prematuro

M.P. BAHÍLLO CURIESES¹, J.L. FERNÁNDEZ CALVO¹, P. MORA CEPEDA²

¹Departamento de Pediatría. Sección de Neonatología. ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Valladolid

RESUMEN

La prematuridad es uno de los problemas más importantes de la asistencia perinatal actual, y la prevención del parto prematuro y de sus secuelas, su principal reto.

La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de estos niños, ya que desde su aplicación se ha conseguido disminuir de forma notable la incidencia del síndrome de distrés respiratorio y de la mortalidad perinatal.

Aunque la maduración pulmonar fetal (a través de la regulación de distintos sistemas enzimáticos en los neumocitos tipo 2) es el efecto más importante de estos fármacos, poseen también otros efectos extrapulmonares que contribuyen a la maduración de los diferentes órganos y sistemas del recién nacido.

Se han utilizado diversos corticoides pero, en base a los últimos estudios, la betametasona parece el más recomendable. Es preferible administrar un ciclo único (dos dosis), ya que la utilización de múltiples ciclos no parece disminuir la morbilidad global y se ha relacionado, en diversos trabajos experimentales, con efectos adversos y restricciones en el crecimiento cerebral.

Quedan todavía numerosos aspectos por esclarecer con respecto a la administración prenatal de corticoides, fundamentalmente relacionados con sus efectos a largo plazo,

pero, a la luz de los conocimientos actuales, los efectos beneficiosos están fuera de toda duda.

Palabras clave: Corticoides; Neurodesarrollo; Prematuridad; Síndrome distrés respiratorio.

ABSTRACT

Prematurity is one of the most important problems of present perinatal care and the prevention of premature birth and its sequels its main challenge.

Drug induction of fetal pulmonary maturity with corticoids is the intervention that has changed the prognosis of these children the most, because it has been able to significant decrease the incidence of the respiratory distress syndrome and perinatal mortality since it has been used.

Although fetal pulmonary maturation (through the regulation of different enzymatic systems in type 2 pneumocytes) is the most important effect of these drugs, they also have other extrapulmonary effects that contribute to the maturation of the different organs and systems of the newborn.

Several corticoids have been used, however based on recent studies, betamethasone seems to be the most recommendable. It is best to administer a single cycle (two doses), since the use of multiple cycles does not seem to decrease global morbidity and has been related, in several experi-

Correspondencia: José Luis Fernández Calvo. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Valladolid.

Avda. Ramón y Cajal 3. 47005 Valladolid. *Correo electrónico:* joseluisfdezcalvo@yahoo.es

Recibido: Julio 2003. *Aceptado:* Septiembre 2003

mental studies, with adverse effects and restrictions in brain growth.

Many aspects remain to be explained in regards to the prenatal administration of corticoids, fundamentally related with their long term effects. However, based on present knowledge, there is no doubt that they have beneficial effects.

Key words: Corticoids; Neurodevelopment; Prematurity; Respiratory distress syndrome.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de partos pretérmino, así como la supervivencia de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento, aumenta cada día. Este aumento, relacionado en parte con la generalización de las técnicas de fecundación *in vitro* y la mayor incidencia de partos múltiples, se ha convertido en un problema sanitario y económico de primer orden. La prematuridad es el mayor reto al que se enfrenta la asistencia perinatal actual, siendo la prevención del parto prematuro y la reducción de las posibles secuelas su principal objetivo. Estos niños no sólo precisan cuidados intensivos prolongados al nacer, sino que requieren numerosas hospitalizaciones e intervenciones multidisciplinarias posteriores, que conllevan a un importante consumo de recursos.

La inmadurez pulmonar constituye el principal problema del niño prematuro, expresándose al nacer en forma de síndrome de distrés respiratorio. La inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado su pronóstico ya que, desde los trabajos de Liggins⁽¹⁾, se conoce la posibilidad de prevenirlo o paliarlo mediante la administración antenatal de estos fármacos.

BASE CIENTÍFICA DE SU USO

La terapia prenatal con corticoides pretende simular la exposición endógena que ocurre *in utero* y que contribuye a la maduración de diversos órganos y sistemas, entre ellos el pulmón y el cerebro^(2,3). Los corticoides endógenos permanecen estables hasta la 30 semana de gestación (en torno

a 14-28 nmol/l). En el tercer trimestre se produce un aumento (paralelo al del cociente lecitina/ esfingomielina) de hasta siete veces los niveles anteriores, alcanzando al llegar a término valores cercanos a los 125 nmol/l. Durante el trabajo de parto estos niveles se triplican (500-600 nmol/l), descendiendo en la primera semana de vida y alcanzando posteriormente cifras similares a las del adulto. Los niveles de cortisol son proporcionales a la edad gestacional y su pico, en prematuros que nacen a las 28 semanas de gestación, sólo representa un valor aproximado del 40% de los valores de niños a término^(3,4). Por todo ello se introdujo la terapia prenatal con corticoides, en un intento de propiciar una exposición endógena fetal a los mismos similar a la que acontece en la gestación a término⁽²⁾.

Los corticoides aceleran la maduración pulmonar, regulando una gran variedad de sistemas bioquímicos dentro de los neumocitos tipo 2⁽²⁾. Pero también influyen en el desarrollo de varios sistemas del organismo, dividiéndose sus efectos en pulmonares y extrapulmonares⁽³⁾ (Tablas I y II).

TIPOS DE CORTICOIDES. DOSIS

La eficacia de los diferentes corticoides utilizados en la terapia prenatal está condicionada por su potencia glucocorticoidea, por la transferencia materno-fetal y por la tasa de aclaramiento de la circulación⁽³⁾.

Se utilizan fundamentalmente dos tipos de corticoides prenatales^(2,4), la betametasona y la dexametasona, aunque según datos aportados por el estudio EURAIL, en algunos centros españoles también se han utilizado hidrocortisona y actocortina⁽⁵⁾. Un ciclo de betametasona comprende dos dosis intramusculares de 12 mg separadas por 24 horas y un ciclo de dexametasona comprende cuatro dosis intramusculares de 6 mg con intervalo de 12 horas entre ellas. Tanto la betametasona como la dexametasona tienen una débil acción mineralcorticoide, débil actividad inmunosupresora y una duración máxima de su efecto de 24 horas-7 días⁽⁶⁾. Ambos tipos de corticoides se diferencian en la orientación de un grupo metilo en la posición 16, y en que la dexametasona contiene agentes sulfito que le confieren capacidad neurotóxica⁽⁷⁾.

Diferentes estudios en animales de experimentación han demostrado que la exposición prenatal a betametasona es

TABLA I. EFECTOS EXTRAPULMONARES DE LOS CORTICOIDES ANTENATALES

Efectos endocrinos
Regulación metabolismo hormonas tiroideas
Aumento triyodotironina
Efectos cardiovasculares
Mejoría adaptación cardiovascular
Aumento presión arterial
Mejoría contractilidad miocárdica
Efectos renales
Disminución excreción fraccionada de sodio
Mejoría filtración glomerular
Mejoría función tubular
Efectos hepáticos
Inducción glucogenogénesis
Inducción sistemas enzimáticos
Formación canalículos biliares
Efectos gastrointestinales
Maduración glándulas intestinales
Maduración vellosidades intestinales
Inducción enzimas pancreáticos

más favorable que la exposición prenatal a dexametasona, debido a la potencial neurotoxicidad de esta última y a que se ha comprobado que sólo la betametasona disminuye la mortalidad neonatal y la incidencia de leucomalacia periventricular⁽⁸⁾.

Se han planteado otros tratamientos alternativos a los anteriores, pero todos ellos han sido descartados por diferentes razones⁽²⁾. Así, se propuso la administración de corticoides intrafetales o intravenosos a la madre. La administración intrafetal supone un riesgo invasivo no compensado, pues la transmisión materno-fetal se realiza rápidamente y la administración intravenosa somete a la madre y al feto a concentraciones iniciales mayores, con mayor riesgo de efectos adversos. Se planteó también la utilización de metilprednisolona e hidrocortisona, así como dosis mayores de dexametasona y de betametasona, descartándose debido a la mayor incidencia de efectos adversos.

TABLA II. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LOS CORTICOIDES EN EL PULMÓN EN DESARROLLO

Aumento de surfactante endógeno
Aumento de <i>compliance</i> y capacidad pulmonar total
Disminución de permeabilidad capilar
Maduración de estructuras parenquimatosas
Mejor reabsorción de líquido pulmonar
Potenciar la respuesta al surfactante exógeno

EFECTOS BENEFICIOSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN CICLO DE CORTICOIDES

El uso de corticoides prenatales conlleva una serie de efectos beneficiosos para el feto, que han sido corroborados en diferentes estudios^(2,6,8-10), encontrando en la mayoría de ellos una clara disminución de:

- La mortalidad neonatal, con aumento de la supervivencia a largo plazo^(2,8-10).
- El síndrome de distrés respiratorio^(2,6,8,9).
- La incidencia de hemorragia intraventricular (fundamentalmente grados III-IV)^(2,10), mediante varios mecanismos:
 - Estabilización de la presión arterial sanguínea, con perfusión cerebral más estable^(11,12).
 - Maduración de las células de la matriz germinal⁽¹¹⁾.
- El riesgo de daño de la sustancia blanca cerebral⁽¹³⁾.
- La incidencia de enterocolitis necrotizante y persistencia de ductus arterioso^(2,6,8,9).

La utilización de corticoides prenatales comienza en la **década de los 60-70**, pero desde el principio, y a pesar de los efectos beneficiosos demostrados, existe cierta reticencia a su utilización. Así se demuestra en la **Reunión de Consenso de Maryland en 1994**, en la que un metaanálisis⁽²⁾ pone de manifiesto que, pese a los beneficios relacionados con su empleo, existe un bajo uso de los mismos, debido fundamentalmente al conservadurismo y al temor a posibles efectos adversos y a dudas sobre su efectividad. No obstante, y pese a la reticencia inicial en los últimos años, se ha generalizado su utilización. Esto ha supuesto un cambio en el pronóstico de los niños pretérmino, al disminuir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio y de la mortalidad. En Europa existe una gran variabilidad en las tasas de exposición a corticoides, oscilando del 80-90% en países escandinavos a no más del 40% en otros países⁽⁵⁾. Respecto

a España, aunque la administración de corticoides antenatales es la estrategia preventiva de mayor impacto en la asistencia perinatal, el estudio EURAIL pone de manifiesto que su uso no es generalizado⁽⁵⁾.

CICLO ÚNICO *VERSUS* CICLOS MÚLTIPLES

Inicialmente se utilizaron los corticoides prenatales en un solo ciclo, pero posteriormente se generalizó la práctica de repetir semanalmente la dosis, lo cual conlleva a la administración de múltiples ciclos en la mayoría de los casos. Esta práctica partió de una interpretación errónea del metaanálisis de Crowley y cols.⁽⁹⁾, que mostró un mayor efecto de los mismos entre las 24 horas y los 7 días tras su administración, considerando una posible pérdida de su efecto pasado este tiempo. A raíz de ello se administraron a la mujer embarazada ciclos semanales hasta el momento del parto o hasta comprobar la madurez pulmonar. Estudios posteriores han demostrado que el precio de inducir de forma repetida la madurez pulmonar y de otros sistemas del organismo puede suponer una mayor incidencia de trastornos del desarrollo, alteraciones del crecimiento e incluso una pérdida de células cerebrales⁽¹⁵⁾. Por otro lado, cada vez se dispone de un mayor número de datos, tanto experimentales como clínicos, que apoyan la irreversibilidad de la madurez pulmonar⁽⁵⁾. Además, la administración de múltiples ciclos, en comparación a un ciclo único, no disminuye significativamente la morbilidad global neonatal y se ha relacionado con un aumento de enterocolitis necrotizante, sepsis, hemorragia intraventricular⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, hábito cushingóide⁽²²⁾, miocardiopatía hipertrófica⁽⁸⁾, supresión de ACTH fetal⁽⁸⁾ y probable afectación del crecimiento fetal y de su desarrollo cerebral.

Respecto a este último efecto, diversos trabajos^(8,18-21) encuentran asociación entre la administración de ciclos repetidos y una disminución del perímetro cefálico al nacimiento, con efectos adversos en el neurodesarrollo, secundarios a un menor crecimiento cerebral y a alteraciones en la mielinización.

Existen también datos alarmantes acerca del crecimiento cerebral en estudios en animales de experimentación que habían recibido dosis repetidas de corticoides^(7,23,24), ya que pueden producir, no sólo disminución del peso cerebral

(mayor a más dosis), sino también disminución de la mielinización y reducción del número de células (proporcional al número de dosis).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, parece razonable que se recomiende la utilización de un ciclo único, pues no existe evidencia de que un solo curso de betametasona aumente el riesgo de daño cerebral y sin embargo puede tener un efecto protector, disminuyendo el riesgo de daño de la sustancia blanca cerebral⁽²³⁾. A pesar de esta recomendación, el estudio EURAIL muestra que en España un 55,2% administra más de un ciclo de corticoides ante la persistencia o reaparición de contracciones⁽⁵⁾.

¿CUÁNDO ADMINISTRARLOS?

Parece existir consenso en su administración entre las 24-34 semanas de gestación, cuando existe amenaza de parto prematuro, aunque al principio existieron dudas sobre su utilización entre las semanas 24-28. A partir de las 34 semanas, no existe indicación a menos que se demuestre inmadurez pulmonar^(2,8). Los corticoides se administran a la madre aun en presencia de complicaciones como son la rotura prematura de membranas, diabetes mellitus e hipertensión⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

En base a los estudios existentes (entre los que destaca el proyecto EURAIL 5, realizado en nuestro país por Valls y Soler y cols.), parece recomendable la administración de betametasona a todas las gestantes con amenaza de parto prematuro entre la 24-34 semana de gestación, en ciclo único (dos dosis de 12 mg intramusculares separadas por 24 horas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Liggins GC, Howie N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; **50**: 515-25.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, February 28- March 2, 1994, Bethesda, Maryland. Effects of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 246-52.

3. Padbury J, Gore M, Polk D. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr* 1996; **128**: 167-72.
4. Ballard P, Ballard R. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 254-62.
5. Valls y Soler A, Páramo S, Fdez-Ruanova B, Morcillo F, Monleón FJ, Carretero V, et al. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España. *An Pediatr* 2003; **58**: 45-51.
6. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 322-35.
7. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal De* 2000; **83**: F154-F157.
8. Narayan S, Deorari AK. Steroids in perinatology. *Indian Pediatrics* 2002; **39**: 347-61.
9. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
10. Atkinson M, Goldenberg R, Gaudier F, Cliver S, Nelson K, Merkatz Y, et al. Maternal corticosteroid and tocolytic treatment and morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 299-305.
11. Shankaran S, Bauer C, Bain R, Wright L, Zachary J. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 305-12.
12. Moise A, Wearden M, Kozinetz C, Gest A, Welty S, Hansen T. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995; **95**: 845-50.
13. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol* 2001; **6**: 293-307.
14. Spencer C, Neales K. Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ* 2000; **320**: 325-6.
15. Adams DF, Ment LR, Vohr B. Antenatal therapies and the developing brain. *Semin Neonatol* 2001; **6**: 173-83.
16. Banks B, Cnaan A, Morgan M, Parer J, Merrill J, Ballard P, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 709-17.
17. Guinn D, Atkinson W, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla B, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA* 2001; **286**: 1581-7.
18. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, Tolosa J, Stouffer N, Debbs R, et al. Effects of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 1243-9.
19. French N, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 114-21.
20. Lawson EE. Antenatal corticosteroids- Too much of a good thing? *JAMA* 2001; **286**: 1628-30.
21. Dunlop S, Archer MA. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine SNC. *J Matern Fetal Med* 1997; **6**: 309-13.
22. Bradley V, Kumar S, Metha P, Ezhuthachan S. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal beta-methasone. *Obstet Gynecol* 1994; **83**: 869-72.
23. Vohr B, Wright L, Dusick A, Mele L, Verter J, Steichen J, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the national institute of child health and human development neonatal research network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; **105**: 1216-26.
24. Uro H, Lahmiller L. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in feta rhesus macaques. *Brain Res Dev* 1990; **53**: 157-67.