

Pregunta: Dexametasona y comparación con otros corticoesteroides.

Dr. Haroldo Capurro

Actualización: SEPTIEMBRE 2009

CORTICOESTEROIDES y MADURACION PULMONAR FETAL

Una serie de preguntas, relacionadas con la administración de corticoides antenatales quedan aún sin contestar y en algunas de ellas permanecen las controversias. Por ejemplo ¿hay beneficios después de las 34 semanas de gestación? ¿Cuál es el momento óptimo de administrarlos? ¿Qué dosis y que vía de administración son recomendables? ¿Deben administrarse en la rotura prematura de membranas, en madres diabéticas, e hipertensas? ¿Se debe repetir la dosis?.

Estas preguntas y algunas otras más están incluidas en las guías clínicas para la maduración fetal por la Universidad de Barcelona (1).

ANTECEDENTES

A fin de la década del 60 y principios del 70, Liggins en Nueva Zelanda encontró que la administración de corticoides en la gestación de las ovejas hacía que sus hijos prematuros tuvieran menos problemas respiratorios. Posteriormente en 1972, el mismo autor (2) realizó un estudio clínico randomizado que incluyó 1.070 gestantes y encontró que el administrar corticoides previo al nacimiento de pretérmino el 9% de los recién nacidos tenían dificultad respiratoria, mientras que los hijos de madres que no recibieron corticoides un 16% tuvieron dificultad respiratoria.

Se planteó posteriormente, la posibilidad de que el corticoide prenatal podría influir negativamente en el desarrollo neurológico a largo plazo. Por muchos años en Estados Unidos no se utilizaron corticoides antenatales y prefirieron optimizar los cuidados intensivos a los recién nacidos.

Estudios incompletos, con metodología cuestionable y dificultades en el seguimiento demoraron una respuesta.

RESULTADOS

Corticoides versus No Corticoides

Una Revisión Sistemática realizada por Crowley (3) logró reunir 18 Investigaciones Clínicas Randomizadas, que incluyeron más de 3.700 gestantes con Amenaza de Parto Prematuro (APP). A un grupo se le administró corticoides antenatales (24 mg. de betametasona o 24 mg de dexametasona o 2g. de hidrocortisona) (Grupo Intervención) y al otro grupo se le administró un placebo o no se hizo ningún tratamiento (Grupo Control).

Sus resultados se muestran en la tabla I de este documento.

RESULTADOS Corticoides vs no corticoides	Riesgo Relativo (RR) IC - 95%	Reducción Riesgo Relativo (RRR)
Síndrome de Dificultad Respiratoria	0,64 (0,53-0,78)	36%
Muerte Neonatal	0,65 (0,51-0,81)	35%
Hemorragia Intraventricular	0,32 (0,14-0,71)	68%

IC = Intervalo de Confianza 95%.

La Reducción del Riesgo fue significativamente mayor en los niños cuyas madres recibieron corticoides antenatales en comparación con el grupo control, en relación al Síndrome de

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

Dificultad Respiratoria (36%), la Mortalidad Neonatal (35%) y la Hemorragia Intraventricular (68%).

En cambio no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a Mortalidad Fetal, Infección Feto-Neonatal, Infección Materna ni Anomalía Neurológica a largo plazo.

Otro Estudio Clínico Randomizado reunió 118 gestantes con APP (4) y a un grupo se le administró 12 mg cada 12 horas de betametasona intramuscular (Grupo Intervenido) y al otro grupo no se le administró nada (Grupo Control). La incidencia de Dificultad Respiratoria fue de 4,8% en el grupo intervenido y 27,9% en el control y en cuanto a Mortalidad Neonatal 22,9% en el grupo intervenido y 57% en el control. No hubo diferencias significativas en cuanto a infección materna o neonatal entre ambos grupos.

Otra revisión sistemática que reunió estudios clínicos randomizados (5), incluyó 21 estudios con 3.885 madres y 4.269 niños. La administración de corticoides antenatales no incrementó las muertes maternas, ni la corioamnionitis ni la infección puerperal. En cambio hubo una reducción significativa de las muertes neonatales (RR = 0,69 IC95% 0,58-0,81), del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) (RR = 0,66 IC95% 0,59-0,73), de la hemorragia intraventricular (0,54 IC95% 0,43-0,69) y de la Enterocolitis Necrotizante (NEC) (RR = 0,46 IC95% 0,29-0,74). También hubo disminución del ingreso de los neonatos en terapia intensiva y de la infección en las primeras 48 horas de vida.

Los resultados de todos estos estudios son coincidentes.

Un estudio publicado en el 2008 (6) analiza las historias clínicas de 9.550 mujeres y 9.665 neonatos de Hospitales del Sud-Este Asiático. Se recolectó información de gestantes de menos de 34 semanas a las cuales se les administró corticoides antenatales (a todos ellos dexametasona) y se comparó con los resultados con el grupo al que no se le administró corticoides. La variabilidad de aplicación de la intervención fue muy amplia entre países (9% vs 73%). El 80% de los corticoides antenatales se administraron entre la 28 y 34 semanas y sólo un 6% repitieron la dosis de corticoides. El grupo que recibió corticoides tiene menos posibilidades de un parto inducido o cesárea y menos hemorragia postparto. Tiene también menos posibilidad de morir, de estar deprimido al 5to minuto de vida y menos dificultad respiratoria en los primeros días de vida.

Dosis única versus Dosis Múltiple

La bibliografía es amplia. Hemos seleccionado un estudio multicéntrico controlado para responder a esta pregunta (7). Participaron 502 gestantes entre 24 y 32 semanas de edad gestacional con riesgo de parto de pretérmino. La morbilidad neonatal es similar en ambos grupos por lo que no se justifica la administración semanal de corticoides en gestantes con APP. Estos resultados son similares a los encontrados por McEvoy (8) en embarazos con una media de edad gestacional de 29 semanas.

Por ello, y por la posible interferencia en el desarrollo cerebral, sería recomendable una única dosis de corticoides.

En cambio, Costa (9) observa que la administración de 12 mg de betametasona previo al nacimiento tiene resultados variables comparados con la no administración. En relación con la edad gestacional en el grupo entre 25 y 27 semanas la intubación endotraqueal en sala de partos, el tratamiento con surfactante, la presencia de ductus arterioso y el tiempo de ventilación mecánica fue menor en el grupo que recibió corticoides. En los grupos entre 30 y 31 semanas también tuvieron más beneficios los del grupo al que se les administró corticoides en cuanto a la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y tuvieron menor necesidad de O₂. Estas diferencias no se encontraron en los grupos entre 28 y 29 semanas, ni entre 32 y 34.

Kumar (10) no encuentra diferencias entre los 25 y 30 meses de vida postnatal en cuanto al neurodesarrollo entre los grupos cuyas madres recibieron uno o repetidos cursos de corticoesteroides antenatales.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

Múltiples cursos de dexametasona pero no de betametasona (11) están asociados con mayor riesgo de leucomalacia (OR = 3,21 IC95% 1,07-9,77) y anomalías neurológicas a los 2 años de edad (OR = 3,63 IC95% 1,03-13,58).

Betametasona versus Dexametasona

Múltiples dosis de corticoides podrían asociarse con alteraciones del desarrollo neuronal. Por otro lado, hay 3 estudios que sugieren que la betametasona reduce la incidencia de leucomalacia periventricular (no la dexametasona) (12). Un estudio alemán (13) muestra que la dexametasona incrementa el riesgo de parálisis cerebral en neonatos de pretérmino. Estudios recientes realizados en Australia (14) estudian diferentes regímenes de corticosteroides antenatales en mujeres con riesgo de pretérmino. La revisión incluyó 10 ensayos clínicos randomizados que incluyeron 1.089 mujeres y 1.161 niños. Los resultados en contraposición con algunos estudios anteriores, mostraron que la dexametasona disminuye significativamente la hemorragia intraventricular comparada con la betametasona (RR = 0,44 IC95% 0,21-0,92) pero no hubo diferencias entre ambos grupos, con ninguna otra patología frecuentes en el prematuro. A su vez los niños a cuyas madres se le administró dexametasona ingresaban más frecuentemente a las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal (RR = 3,83 IC95% 1,24-11,87). La dexametasona administrada por vía oral en relación con la vía intramuscular incrementa 8 veces la incidencia de sepsis neonatal (RR = 3,83 IC95% 1,11-64,93), datos de un solo estudio que incluyó 183 niños.

Corticoides en la rotura prematura de membranas.

Se seleccionó un estudio clínico randomizado, realizado en Nueva Zelanda (15), que incluyó 318 mujeres con rotura prematura de las membranas. Los resultados mostraron una reducción del síndrome de dificultad respiratoria, de la hemorragia intraventricular y de la enterocolitis necrotizante. No hay diferencias en la prevalencia de infección materno-feto-neonatal.

Otros estudios analizaron los resultados de un solo curso o cursos repetidos de corticoesteroides antenatales en APP con ruptura prematura de las membranas. Yang (16) encuentra que cuando se administran múltiples cursos de esteroides, hay un incremento de corioamnionitis y no reduce la incidencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria. Lee (17) observó resultados similares y concluye que no deben darse dosis repetidas de corticoesteroides de rutina en caso de ruptura prematura de membranas.

Corticoides en la Hipertensión Arterial severa

El estudio de Ferguson (18) tuvo como objetivo evaluar el efecto entre las dosis de corticoides en gestantes de pretérmino complicadas con hipertensión severa. Las 172 mujeres estudiadas recibieron corticoides entre la 26 y 34 semana de gestación, siendo el más usado la betametasona. El grupo mostró menos riesgo de depresión al nacer (RR = 0,54 IC95% 0,24-0,97) y menos necesidad de surfactante (RR = 0,50 IC95% 0,25-0,95) cuando el intervalo de tiempo desde la administración del corticoides hasta el nacimiento era mayor de 48 horas en comparación con un tiempo menor de 48 horas. No hubo diferencias en la frecuencia de morbilidad materna ni neonatal en madres con severa hipertensión.

CONCLUSIONES

- Hay evidencia concluyente que demuestra que administrar corticoides para madurar el pulmón fetal en el pretérmino es beneficioso de acuerdo con los resultados del corto plazo.
- La dosis única es tan efectiva como la múltiple y posiblemente tenga menos efecto negativo sobre el desarrollo cerebral.
- Algunos estudios indican que la betametasona es preferible a la dexametasona para mantener la integridad del sistema nervioso central, aunque estudios recientes muestran lo contrario en relación con la hemorragia intraventricular.
- Los corticoides administrados en la rotura prematura de membranas, tienen algunos beneficios sobre el neonato sin incrementar la patología infecciosa materno-feto-neonatal. En cambio estudios recientes, muestran que cursos repetidos de corticoesteroides no mejoran la morbilidad neonatal e incrementan la infección materna.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

- El tiempo entre la administración de corticoides y el nacimiento no produjo efectos adversos en madres con hipertensión arterial severa.
- Hay urgente necesidad de realizar seguimientos a largo plazo para evaluar posibles daños neurológicos., sobretodo con el uso de dexametasona.

COMENTARIO

Pocas intervenciones en obstetricia tienen tanta evidencia de ser beneficiosas, por lo ello justifique el uso de corticoides antenatales. A pesar de esta situación, los corticoides siguen siendo sub-utilizados incluso en los países desarrollados. En países de América Latina, donde la prematuridad es la principal causa de morbilidad neonatal debemos hacer un esfuerzo importante en lograr implementar definitivamente esta intervención a todas las mujeres que presentan un riesgo que pueda llevar al nacimiento prematuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E; Coordinators of Wamp Prematurity Working Group. Guidelines for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. J Perinat Med. 2008;36(3):191-96.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18576926?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 2) Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50:515-525.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 3) Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, issue 2, 2005. Oxford: Up-date Software. La última puesta al día fue realizada el 19 de enero de 1996.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636582?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 4) Fekih M, Chaieb A, Sboui H, Denguezli W, Hidar S, Khairi H. Value of prenatal steroids therapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. La Tunisie Medical, may 2002; 80(5), 260-265.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12534029?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 5) Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454. Comment in - Obstet Gynecol. 2007 Jan;109(1):189-190.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856047?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 6) Pattanittum P, Ewens MR, Laipaboon M, Lumbiganon P, McDonald SJ, Crowther CA; SEA-ORCHID Study Group. Use of antenatal corticosteroids prior to preterm birth in South East Asian countries within the SEA-ORCHID Study Group. BMC Pregnancy Childbirth. 2008 Oct 16;8:47.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18925968?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 7) Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parrilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs weekly course of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. JAMA. 2001 Oct 3;286(13):1581-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585480?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 8) McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierda Maher J, Helfgott A. The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. Pediatrics 2002 Aug;110(2 Pt 1):280-284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165579?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 9) Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 Apr;131(2):154-7. Epub 2006 Jun 23.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16797825?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

10) Kumar P, Seshadri R, Grobman WA. Neurodevelopment outcome of very low birth weight infants after multiples courses of antenatal corticosteroids. J Soc Gynecol Investig. 2004 Oct;11(7):483-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458746?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

11) Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, María Cerbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopment outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of Prematurity. Am j Obstet Gynecol. 2004 jul;191(1):217-24. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295369?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

12) Kesiak M, Gulczynska, Nowakowska D, wilczynski J. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. Ginekol Pol. 2002 Aug;73(8):709-718. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12369299?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

13) Groneck P. Perinatal glucocorticoid therapy: time for reconsideration. Z Geburtshilfe Neonatol. 2001 Nov-Dec;205(6):231-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745009?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

14) 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. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843729?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

15) Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? Am J Obstet Gynecol. 2001 Jan;184(2):131-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11174492?ordinalpos=18&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

16) Yang SH, Choi SJ, Roh CR, Kim JH. Multiples courses of antenatal corticosteroids therapy in patients with preterm premature rupture of membranes. J Perinat Med. 2004;32(1):42-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15008385?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

17) Lee MJ, Davies J, Guinn D, Sullivan L, Atkinson MW, McGregor S, Parilla BV, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2004 Feb;103(2):274-81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14754695?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

18) Ferguson S, Allen VM, Craig C, Allen AC, Dodds L. Timing of indicated delivery after antenatal steroids in preterm pregnancies with severe hypertension. Hypertens Pregnancy. 2009 Feb;28(1):63-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165671?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.