

Pregunta: Tratamiento de corticoides a la madre con Parto Prematuro y/o Retardo del Crecimiento intrauterino.

Dr. Haroldo Capurro

Actualización MARZO 2009

CORTICOIDES ANTENATALES en PARTOS PREMATUROS y/o RETARDO del CRECIMIENTO INTRAUTERINO
--

INTRODUCCIÓN

Los niños nacidos pretérmino (< 37 semanas) tienen un alto riesgo de presentar un síndrome de dificultad respiratoria (SDR) en los primeros días de la vida. Ella es una severa complicación y una importante causa de mortalidad neonatal temprana. Los esteroides administrados a la madre con riesgo de parto prematuro, inducen la formación de surfactante pulmonar con lo cual se disminuye la aparición de este síndrome. Se han publicado innumerables estudios que evaluaron la efectividad de esta terapia. En cambio, cuando se trata de un Retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU) se deberán evaluar los riesgos y beneficios de su administración, dependiendo ello de la gravedad del RCIU y de la edad gestacional.

CORTICOIDES en el PRETERMINO

The Cochrane Pregnancy and Childbirth Group **(1)** publicó un metanálisis en donde se evalúa la efectividad de los esteroides prenatales (1 dosis de betametasona o dexametasona) para prevenir el Síndrome de Dificultad Respiratoria. Se incluyeron 18 trials que reclutaron 3700 recién nacidos. Se administró 24 mg de betametasona o dexametasona o 2g de hidrocortisona a madres con amenaza de parto prematuro. El SDR se redujo 47% en el grupo intervenido (RR = 0,53 IC 95 % 0.44-0.63) y de la mortalidad neonatal en 40% (RR = 0.60, IC 95 % 0.48-0.75) .

Posteriormente el mismo grupo de estudio analizó el mismo efecto pero con dosis repetitivas de corticoides **(2)** estimando el efecto de la seguridad de las mismas. Se incluyeron 5 estudios que reclutaron más de 2000 mujeres con edades gestacionales entre 23 y 33 semanas. Las dosis repetidas se asociaron con una reducción significativa de la ocurrencia del SDR severo (RR = 0,82 IC95% 0,72-0,93) y de cualquier otra enfermedad pulmonar (RR = 0,60 IC95% 0,48-0,75) no habiendo habido diferencias en ambos grupos de peso al nacer. Los autores concluyen que las dosis repetitivas de corticoides disminuyen la severidad del SDR pero no encontraron evidencia de beneficios con las dosis repetidas, en la prevención de la frecuencia del SDR.

Otro metanálisis publicado en 2007 **(3)** tuvo como objetivo estimar la morbi-mortalidad feto neonatal y materna y su repercusión a lo largo de la vida de los niños cuyas madres recibieron corticoides antenatales.. La revisión seleccionó 21 estudios que incluyeron 3885 mujeres y 4261 niños. Se randomizaron gestantes de alto riesgo de tener un nacimiento de pretérmino a las que se les administró corticoides y se comparó con aquéllas a las que se les administró placebo o no tratamiento, ya sea en embarazos simples o múltiples.

El grupo intervenido no incrementó las muertes maternas, la corioamnionitis ni la sepsis puerperal, pero redujo la mortalidad neonatal (RR = 0,69 IC95% 0,58-0,81) la hemorragia intravascular (RR = 0,54 IC95% 0,43-0,69) y la enterocolitis necrotizante (RR = 0,46 IC95% 0,29-0,74). El corticoide antenatal es también efectivo en mujeres con ruptura prematura de las membranas. Concluyen los

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.

autores que la simple dosis de corticoides debe ser administrada de rutina en la amenaza de parto de pretérmino, con muy pocas excepciones.

CORTICOIDES en el RETARDO del CRECIMIENTO INTRAUTERINO

El efecto de los corticoides antenatales en caso de retardo de crecimiento intrauterino ha sido poco estudiado. Estudios ecográficos han analizado el efecto de los corticoides sobre la placenta y la circulación fetal en fetos con retardo de Crecimiento Intrauterino (RCIU).

Senat en el año 2000 **(4)** tuvo como objetivo estudiar el efecto de la beta y dexametasona sobre la placenta y circulación fetal en 40 fetos con RCIU a cuyas madres se les administró una dosis única de betametasona (N = 25) o dexametasona (N = 15). Se midieron formas de las ondas del flujo sanguíneo en varios vasos fetales por medio del Doppler y se compararon sus resultados antes, durante (24-48 horas) y después (4-7 días) de la administración del corticoide. No se encontraron cambios significativos en el Índice de Pulsatilidad (IP) de ningún vaso durante el curso y ni al finalizar el tratamiento. Sin embargo el IP de la Arteria Cerebral Media (ACM) mostró una tendencia al descenso a las 24-48 horas y a los 4-7 días después de la administración de los corticoides comparado con los valores previos al tratamiento. En suma, los esteroides no parecen afectar las medidas del Doppler y ellos podrían ser útiles para estimar bienestar fetal en fetos de alto riesgo.

Wijnberger en el año 2004 **(5)** estudia los patrones de velocidad y forma de las ondas, en la arteria umbilical (AU), la arteria cerebral media (ACM) y ductos venoso (DV) en fetos con severos RCIUs, entre la 24 y 34 semanas de gestación, luego de la administración de betametasona y no se observaron efectos luego de su administración del IP en los vasos estudiados. El único cambio encontrado luego de 14 días de observación fue el descenso gradual del IP en la ACM y un incremento de la proporción del IP-AU/IP-ACM así como un incremento del IP del ductus venoso. Estos cambios pueden explicar un severo progresivo y gradual deterioro de la salud fetal.

Simchen, en Canadá **(6)** estudió los efectos hemodinámicos de la betametasona en el feto con RCIU con ausencia de flujo o flujo reverso al final de la diástole en la AU. La forma de las ondas fueron obtenidas antes y después de la administración betametasona en 19 fetos con RCIU y 6 controles. Los picos de velocidad e IP se obtuvieron de la AU, ACM y arterias y venas umbilicales intrahepáticas. La persistencia de la ausencia de flujo o flujo reverso al final de la diástole demuestra un incremento de los picos de velocidad en AU y VU después de la administración de esteroides lo que explicaría una hipertensión fetal. Un intensivo monitoreo con Doppler puede identificar a fetos en vías de descompensación después de la administración materna de corticoides.

Un estudio de Robertson publicado en el 2009 **(7)** tuvo como objetivo investigar la persistente ausencia de flujo en la AU y del flujo reverso al final de la diástole en fetos con RCIU, después de la administración de betametasona y evaluar la posible asociación con resultados perinatales. Estudia 92 embarazos complicados con retardo de crecimiento intrauterino y ausencia al final de la diástole en las que se les administró betametasona. Los resultados mostraron que la betametasona se asoció en el 63% con un transitorio del retorno del flujo al final de la diástole en la arteria umbilical (AU) y en el 37% fue persistente la ausencia de flujo al final de la diástole que se observa más frecuentemente en gestantes con patología pregestacional ($p < 0,001$). Los neonatos nacidos de este último subgrupo tenían más probabilidad de requerir asistencia ventilatoria mecánica y de mayor duración

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.

y significativa mayor duración de la necesidad de suplementación de O₂. O sea la persistente ausencia de flujo al final de la diástole en AU después de la administración de betametasona identifica un grupo de fetos con retardo de crecimiento, de muy mal pronóstico neonatal.

Quiñones **(8)** analiza si existen diferencias en los resultados perinatales según género en fetos con RCIU. Identifica 727 embarazos únicos con retardo de crecimiento y el 47,6% fueron varones, siendo el peso similar en ambos grupos y no se encontró ningunos resultados diferentes entre ambos sexos.

¿EL CUIDADO PRENATAL PUEDE PREVENIR EL BAJO PESO?

El objetivo de esta revisión es analizar si hay evidencia disponible de que el control prenatal pueda prevenir el bajo peso al nacer **(9)**,

Se examinó la evidencia y efectividad de 3 grandes componentes del control prenatal: a) evaluación del riesgo b) promoción de la salud c) intervenciones médicas y sico-sociales para prever los 2 constituyentes del bajo peso o sea nacidos de pretérmino y RCIU. A su vez, se buscó identificar los mayores factores de riesgos de ambos grupos. Procedimientos bioquímicos y biofísicos aparecen como promisorios, pero el costo-beneficio lo hacen muchas veces impracticables.

Factores como dejar de fumar, la mala nutrición y la falta de educación tienen alguna evidencia, moderada o insuficiente. La hidratación, el reposo en cama, la sedación, el cerclage, las bajas dosis de aspirina, el soporte sico-social, la tocolisis sin el adicional corticoide así como otra serie de intervenciones utilizadas habitualmente han mostrado una insuficiente evidencia, para prevenir el RCIU.

Sólo la corticoterapia antenatal ha mostrado un claro beneficio.

Se concluye que ni el pretérmino, ni el RCIU pueden ser prevenibles, de la forma que está encarado en el presente dicho control.

Es necesario integrar estrategias que promuevan un óptimo desarrollo de la mujer en edad reproductiva no sólo durante el embarazo, sino en el curso de su vida.

CONCLUSIONES

Los corticoides son altamente efectivos para disminuir el SDR y la mortalidad neonatal cuando se administra a la madre en el período prenatal, en mujeres con riesgo o amenaza de parto prematuro. Cuando la amenaza de parto prematuro se presenta en embarazos con fetos con RCIU se deberán evaluar los riesgos y beneficios de su administración, dependiendo ello de la gravedad del RCIU y de la edad gestacional. En ambos casos se deben vigilar en forma rigurosa la salud fetal. Los estudios ecográficos pueden resultar promisorios para cambiar esta situación ya que con ellos conoceremos más sobre los aspectos hemodinámicos del feto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Crowley P. WITDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD000065. Update of: Last Cochrane Database Syst Rev.2000;(2):CD000065.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636582?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- 2) Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003935. Comment in: Evid Based Med 2008 Jun;13(3):81. Update of: Cochrane Database Syst v.2003;(3):CD003935.

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.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636741?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

3) Roberts D, Daiziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454. Comment in: Obstet Gynecol 2007 Jan;109(1):189-90.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856047?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

4) Senat MV, Ville Y. Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth retardation fetuses. Fetal Diagn Ther 2000 Jan-Feb;15(1):36-40.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705212?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

5) Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood velocity waveforms in severely growth restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 Jun;23(6):584-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170800?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

6) Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severely early-onset intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2004 Feb;190(2):296-304.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981365?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

7) Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth restricted fetus. Obstet Gynecol. 2009 Mar;113(3):336-40.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300328?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

8) Quiñones JN, Stamillo DM, Coassolo KM, Macones GA, Odibo AO. In fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction (IUGR)? Am J Obstet Gynecol 2005 Sep;193(3 Pt 2):1233-7.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157143?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

9) Lu MC, Tache V, Alexander GR, Kotelchuck M, Halfon N. Preventing low birth weight: is prenatal care the answer?. J Matern Fetal Neonatal Med. 2003 Jun;13(6):362-80.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962261?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth.
Cochrane Database Syst Rev. 2000 ; (2) : CD000065
- Crowther C.A, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease.
Cochrane Database Syst Rev. 2003 ; (3) : CD003935.
- 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.
- Chitrit Y. Effects of maternal dexamethasone administration on fetal Doppler Flow velocity waveforms. BJOG.2000 Apr; 107 (4):501-7.
- Urban R. Antenatal corticosteroid therapy: a comparative study of Dexamethasone and Betamethasone effects on fetal Doppler flow velocity waveforms. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005 Jun 1; 120 (2)170-4.
- Wijnberger LD. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous Blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004. Jun; 23 (6):584-9.
- Senat MV. Effect of steroids on arterial Doppler in intrauterine growth Retardation. Fetal Diagn Ther. 2000 Jan-Feb; 15 (1): 36-40.
- Simchen MJ. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe Early-onset intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2004 Feb;

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.

190 (2) :296-304

CORTICOIDES Y SALUD FETAL

Los corticoides según evaluación mediante efecto Doppler no modifican el flujo a través de la Arteria Umbilical, (AU) pero producirían una transitoria disminución de la impedancia de la Arteria Cerebral Media fetal (ACM) (4). Se comparó el flujo a través de estos vasos luego de la administración de Dexametasona vs. Betametasona y se concluye que mientras la Betametasona no produce cambios en los flujos, la Dexametasona produce disminución de la impedancia en la ACM. (5)