

ORIGINAL BREVE

Corticoides antenatales y prevención del distrés respiratorio del recién nacido prematuro: utilidad de la terapia de rescate

O. López-Suárez*, C. García-Magán, R. Saborido-Fiaño, A. Pérez-Muñuzuri, A. Baña-Souto y M.L. Couce-Pico

Servicio de Neonatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 5 de junio de 2013; aceptado el 23 de junio de 2013

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Corticoides antenatales;
Terapia de rescate;
Enfermedad de membrana hialina;
Prematuridad

KEYWORDS

Antenatal corticosteroids;
Back up therapy;
Hyaline membrane disease;
Prematurity

Resumen Aunque se conoce la efectividad de la corticoterapia materna para la maduración pulmonar fetal en prematuros, no hay seguridad acerca del tiempo en que el tratamiento continúa siendo efectivo. Realizamos un estudio descriptivo y longitudinal, para relacionar el tiempo transcurrido desde la administración de glucocorticoides maternos, y la necesidad o no de surfactante, y a partir de qué punto se debería considerar la repetición de las dosis de corticoides maternos. Se incluyeron 91 prematuros de ≤ 32 semanas y/o ≤ 1.500 g (límite 34 + 6 semanas) cuyas madres habían recibido una pauta completa de corticoides. En los pacientes de 27-34 + 6 semanas, comprobamos que a mayor tiempo transcurrido entre el parto y la administración de corticoides, mayor probabilidad de necesitar tratamiento con surfactante ($p=0,027$). La curva ROC calculada determinó un punto de corte de 8 días a partir del cual debería valorarse el repetir la dosis de corticoide.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ante-natal corticosteroids and prevention of respiratory distress in the premature newborn: Usefulness of rescue treatment

Abstract The effectiveness of antenatal corticosteroid therapy for foetal lung maturation in pre-term infants is well known, but there is uncertainty about the time that the treatment remains effective. A descriptive, longitudinal study was conducted to determine whether the need for surfactant administration was determined by the time-lapse between corticosteroids administration and delivery, and when repeating the doses of maternal corticosteroids should be considered. A total of 91 premature infants ≤ 32 weeks and/or $\leq 1,500$ g (limit 34 + 6 weeks) whose mothers had received a complete course of corticosteroids were included. In patients

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Olalla.elena.lopez.suarez@sergas.es (O. López-Suárez).

at 27-34+6 weeks, we found that the longer the time elapsed between delivery and administration of corticosteroids, most likely were the babies to require treatment with surfactant ($P=.027$). The resulting ROC curve determined an 8-days cut-off after which repeating a dose of corticosteroids should be assessed.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Uno de los mayores retos para el neonatólogo es el manejo respiratorio del recién nacido prematuro (RNPT), siendo la enfermedad de membrana hialina la afección príncipes en esta área. Para su prevención está indicada la administración de corticoides antenatales en mujeres con amenaza de parto prematuro y edad gestacional ≤ 34 semanas^{1,2}. Un único ciclo completo de corticoides antenatales (2 dosis de betametasona de 12 mg cada 24 h por vía im) ha demostrado reducir la morbimortalidad severa neonatal sin efectos secundarios a largo plazo^{1,3,4}.

Hasta el año 2000, dado que el máximo beneficio se obtiene entre las 24 h y los 7 días después de la administración de la última dosis de corticoide⁵ se administraban ciclos de rescate semanales hasta el momento del parto. En ese año, en la Conferencia de Consenso del Instituto de Salud Norteamericano se concluyó que no existían datos suficientes para justificar el uso de dichos ciclos repetidos⁶. Desde entonces se elaboraron varios ensayos clínicos aleatorizados que prueban la efectividad de la corticoterapia materna para la maduración pulmonar fetal, pero no hay seguridad acerca del tiempo en que el tratamiento continúa siendo efectivo⁷⁻¹⁰.

La revisión Cochrane del 2012¹ señala que dados los beneficios a corto plazo que suponen las dosis repetidas de corticoides antenatales, dicho tratamiento debe ser considerado en aquellas mujeres que hayan recibido una tanda de corticoides en un período ≥ 7 días y con riesgo de parto prematuro (≤ 34 semanas). En esta línea, la recomendación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) es administrar corticoides antenatales a las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las semanas 24 y 34+6 y un ciclo de repetición si persiste o reaparece el diagnóstico clínico de amenaza de parto pretérmino¹¹.

Método

Realizamos un estudio descriptivo, longitudinal retrospectivo, de los RNPT nacidos en nuestro hospital entre enero de 2008 y diciembre de 2011, analizando la relación entre el tiempo transcurrido desde la administración de glucocorticoides maternos y la necesidad de surfactante endotraqueal, y buscando determinar el momento a partir del cual deberíamos considerar la repetición de los corticoides antenatales en caso de persistir la amenaza de parto prematuro.

Se establecieron como criterios de inclusión: RNPT ≤ 32 semanas y/o ≤ 1.500 g con límite de

34+6 semanas cuyas madres hubieran recibido una pauta completa de corticoides para maduración pulmonar.

En cada paciente se valoraron datos de: sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, administración de corticoides antenatales, tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoides y el parto, necesidad de surfactante, número de dosis de surfactante, necesidad de budesonida al alta y exitus.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS® v.20, utilizando la prueba t de Student, U de Mann-Whitney, prueba de Wilcoxon, ANOVA y Kruskal-Wallis para la comparación de los datos cuantitativos, la prueba χ^2 de Pearson para los cualitativos, y un modelo de remisión logística múltiple para la realización de las curvas de inferencia.

Resultados

En los 4 años de estudio nacieron en nuestro centro 144 neonatos (82 niños y 62 niñas) con una edad gestacional ≤ 32 semanas y/o peso al nacimiento ≤ 1.500 g (edad gestacional $\leq 34+6$). La edad gestacional media fue de $29,33 \pm 2,58$ semanas y el peso al nacimiento de 1.150 ± 280 g; 91 pacientes (63%) recibieron una pauta de maduración pulmonar fetal completa, 21 (15%) incompleta, y 32 (22%) no llegaron a recibir ninguna dosis de corticoides antenatales. Las principales características descriptivas de los pacientes aparecen reflejadas en la [tabla 1](#).

De los 91 pacientes con pauta completa, 45 recibieron surfactante y 46 no. La distribución de estos pacientes en función del peso y de la edad gestacional aparece reflejada en la [tabla 2](#).

Al comparar la media de días transcurridos desde la administración de los corticoides antenatales con la necesidad de recibir surfactante endotraqueal no encontramos diferencias significativas ($p=0,286$). Sin embargo, si estratificamos a los pacientes en función de su edad gestacional, vemos que en los del grupo de $\leq 26+6$ semanas no existen diferencias significativas, mientras que en los del grupo de 27-34+6 semanas a mayor tiempo transcurrido entre el parto y la administración de corticoides, mayor probabilidad de necesitar tratamiento con surfactante ($p=0,027$).

Considerando este grupo de pacientes de 27-34+6 semanas, hallamos una curva ROC ([fig. 1](#)) que determina un punto de corte de 8 días a partir del cual, en caso de persistir la amenaza de parto prematuro, habría que considerar repetir el ciclo de corticoides. Los valores de sensibilidad y especificidad para este punto serían del 61 y 58% respectivamente, con un VPP del 45% y un VPN del 72%.

Estos datos nos permiten a su vez trazar curvas de inferencia ([fig. 2](#)), que relacionan los días transcurridos entre

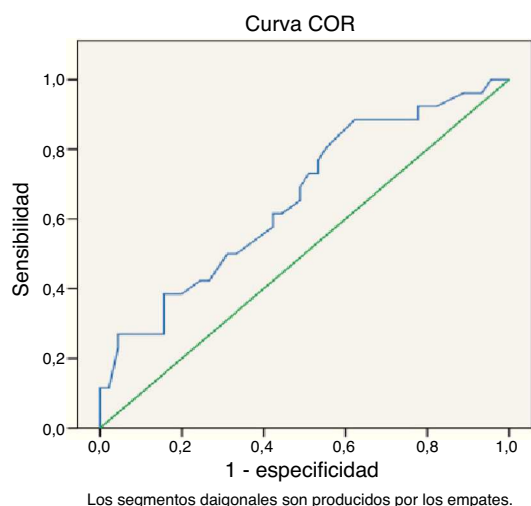


Figura 1 Curva ROC que determina el punto de corte a partir del cual sería recomendable repetir la pauta de corticoides ante la persistencia de amenaza de parto prematuro.

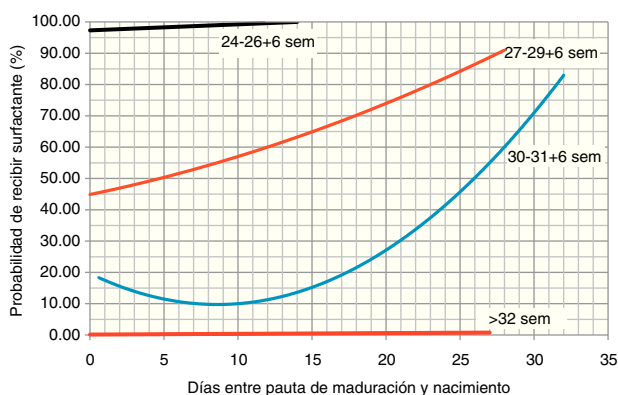


Figura 2 Remisión múltiple. Curvas de inferencia que relacionan el tiempo transcurrido entre la administración de corticoides-parto y la probabilidad de necesitar surfactante.

Tabla 1 Características descriptivas de la muestra

	N (%)
Sexo	
Niños	82 (57)
Niñas	62 (43)
Embarazo múltiple	
Un feto	95 (66)
2 fetos	17 (24)
3 fetos	5 (10)
Maduración pulmonar	
Pauta completa (2 dosis)	91 (63)
Pauta incompleta (una dosis)	21 (15)
No pauta de maduración pulmonar	32 (22)
Surfactante	
Sí	81 (56)
No	63 (44)
Número de dosis de surfactante	
0 dosis	63 (44)
1 dosis	59 (41)
2 dosis	16 (11)
3 dosis	4 (3)
4 dosis	2 (1)
Tratamiento con budesonida al alta	
Sí	19 (13)
No	102 (71)
Exitus	23 (16)

la administración de la pauta de maduración pulmonar, y la probabilidad de recibir surfactante (a excepción del grupo de edad gestacional 24-26 + 6, donde los resultados no son valorables dado el escaso número de estos pacientes en nuestra muestra).

Con respecto a la necesidad de tratamiento con budesonida al alta, 14 de los 91 pacientes la precisaron, sin encontrarse diferencias significativas con relación al tiempo transcurrido desde la administración de corticoides y el

Tabla 2 Pacientes que recibieron pauta de maduración pulmonar completa. Distribución en función de la edad gestacional, el peso y la necesidad de surfactante endotraqueal

Sexo	Recibieron surfactante (45 pacientes) 18 niñas y 27 niños	No recibieron surfactante (46 pacientes) 23 niñas y 23 niños
Edad gestacional		
24-26 + 6	19	1
27-29 + 6	22	12
30-31 + 6	4	16
> 32 semanas	0	17
Peso		
≤ 750 g	9	0
751-1.000 g	13	3
1.001-1.250 g	15	15
1.251-1.500 g	6	28
> 1.500 g	2	0

parto ($p=0,27$). Tampoco encontramos diferencias significativas al analizar la relación entre el tiempo entre corticoides-parto y la mortalidad ($p=0,63$).

Discusión

El beneficio de corticoides antenatales está muy documentado⁷⁻¹⁰, pero hay varias controversias con respecto a su utilización. Una de ellas es la edad gestacional a partir de la cual este tratamiento puede suponer realmente un beneficio para el RNPT. En la revisión Cochrane del 2006⁴, el distrés respiratorio se redujo en todos los grupos de edad gestacional excepto en los menores de 26 semanas, si bien en dicha revisión solo un ensayo incluía a pacientes por debajo de esta edad gestacional. Onland et al. realizaron en 2011 una metarevisión de 9 ensayos clínicos aleatorizados, concluyendo que no existía una reducción significativa de la morbilidad neonatal en los prematuros extremos que habían recibido pauta de maduración pulmonar¹², mientras que otros ensayos sí han demostrado un descenso en la mortalidad en estos pacientes¹³. Si bien nuestros resultados relativos a este grupo de pacientes son muy limitados, dado el pequeño tamaño muestral, comprobamos que el efecto beneficioso de los corticoides se manifiesta tras estratificar a los pacientes y considerar a los de edades gestacionales comprendidas entre las semanas 27 y 34 + 6 ($p=0,027$).

Otra controversia es la utilización de un ciclo único o repetido de corticoides, en aquellas mujeres que ya han recibido un ciclo completo y en las que persiste la amenaza de parto prematuro. Los ensayos clínicos aleatorizados arrojan resultados contradictorios, unos apoyan la administración de dosis de rescate puesto que encuentran una reducción de la morbilidad neonatal^{7,8}, mientras otros no objetivan mejoría en el pronóstico de los RNPT expuestos a dosis repetidas de corticoides antenatales^{9,10}.

Los potenciales efectos secundarios de la administración de corticoides antenatales incluyen alteraciones del desarrollo cerebral y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal del feto, con posible repercusión a nivel cognitivo de comportamiento, y sobre las respuestas cardiovasculares, inmune y de adaptación al estrés, riesgos que se verían aumentados con la administración de dosis repetidas^{14,15}. Sin embargo, distintos trabajos han realizado un seguimiento hasta los 6 años de edad de RNPT expuestos antenatalmente a ciclos repetidos de corticoides, y las habilidades cognitivas de estos pacientes no difieren de los expuestos a placebo¹⁶⁻¹⁹. Stålnacke et al. siguieron hasta la adolescencia-edad adulta a prematuros expuestos a 2-9 ciclos de corticoides antenatales, sin encontrar alteraciones en las funciones cognitivas, capacidad de atención, adaptación o funciones psicológicas².

La recomendación de la última revisión Cochrane y de la SEGO es considerar las dosis repetidas de glucocorticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro en las que hayan pasado 7 o más días desde la última administración^{1,11}. En nuestros resultados, aquellos pacientes en los que habían transcurrido más de 8 días desde la administración de glucocorticoides antenatales y el parto, existía más riesgo de necesidad de tratamiento con surfactante y las curvas de inferencia estiman que la probabilidad de necesitar

tratamiento con surfactante es mayor conforme pasan más días entre corticoides-parto, y que este efecto es más llamativo a menor edad gestacional.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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;206:187-94.
2. Stålnacke J, Diaz Hejitz R, Norberg H, Norman M, Smedler AC, Forssberg H. Cognitive outcome in adolescents and young adults after repeat courses of antenatal corticosteroids. *J Pediatr.* 2013;163:441-6.
3. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, et al. Antenatal exposure to betamethasone: Psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;331:665.
4. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Sys Rev.* 2006;3:CD004454.
5. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: Are we back where we started. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012;39:47-63.
6. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2002;99:871-3.
7. Crowther CA, Haslam R, Hiller J, Doyle L, Robinson JS, for the ACTORDS Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1913-9.
8. Bibbo C, Deluca L, Gibbs KA, Saltzman DH, Rebarber A, Green RS, et al. Rescue corticosteroids in twin pregnancies and short-term neonatal outcomes. *BJOG.* 2013;120:58-63.
9. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:2143-51.
10. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:633-42.
11. SEGO. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. 2012. Disponible en: <http://www.prosego.com/docs/protocolos>
12. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks gestation: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Perinatol.* 2011;28:33-44.
13. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, et al. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2008;111:921-6.
14. 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;207:446-54.
15. Noorlander CW, de Graan PN, Middeldorp J, van Beers JJ, Visser GH. Ontogeny of hippocampal corticosteroid receptors: Effects of antenatal glucocorticoids in human and mouse. *J Comp Neurol.* 2006;499:924-32.

16. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1179–89.
17. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:588–95.
18. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, et al. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F402–6.
19. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1190–8.