

# Maduración pulmonar fetal. Tratamiento prenatal con corticoides. Pautas y dosis

Estíbaliz Quesada  
Edda Marimon  
Sergi Cabré  
Miquel Borràs

Unidad de Medicina  
Perinatal  
Hospital Universitario  
de Sant Joan de Déu  
Barcelona

## Resumen

La práctica de administrar semanalmente corticoides antenatales a gestantes con amenaza de parto prematuro se ha extendido en los últimos años. En este artículo pretendemos repasar los datos aparecidos en la literatura más reciente sobre los riesgos y beneficios de esta práctica así como proporcionar un resumen útil para todo personal médico que lo precise.

**Palabras clave:** Corticoides. Prenatal. Madurez pulmonar prenatal. Parto prematuro.

## Summary

The practice of administering weekly courses of antenatal corticosteroids to pregnant women at risk of preterm delivery is widespread. Our objective is to review recent studies about risks and benefits of this practice and provide useful data to health care providers who could need this information.

**Key words:** Corticosteroids. Prenatal. Prenatal lung maturity. Preterm delivery.

## Introducción

La prematuridad continúa siendo una causa importante de mortalidad (entre un 50-70%) y morbilidad neonatal. Las tasas de mortalidad están disminuyendo por la mejora en las atenciones perinatales, pero el número de partos pretérmino por debajo de las 32 semanas está aumentando en todos los estudios. Ambas, mortalidad y morbilidad se correlacionan con el peso del neonato (Tabla 1).

La morbilidad en los recién nacidos prematuros es debida a distintas patologías: hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis, persistencia del ductus arterioso, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar, SDR (Sd. Distrés Respiratorio). De los problemas del neonato pre-

turo el que mayores repercusiones tendrá en su evolución y adaptación a la vida extrauterina será la función pulmonar. El SDR o Mb hialina afecta a un 0,5% de neonatos vivos, a un 15-30% de los prematuros y a un 80% de los nacidos de menos de 28 semanas de gestación. La causa de esta última patología es el déficit de surfactante, que es un agente tensioactivo que mantiene la tensión superficial a nivel de los alveolos. Si éste falta, los alveolos se colapsan en espiración y se producen shunts derecha-izquierda que producirán hipoxemia.

## Desarrollo del pulmón fetal. Fases

### – Fase pseudoglandular

Entre el día 26-28 aparecen los esbozos pulmonares, derivados del intestino anterior. Hasta la semana 17 el pulmón tiene un aspecto glandular.

### – Fase bronquial

Semanas 18-24: Los bronquios se canalizan. Aparecen los plexos capilares.

### – Fase alveolar

De las 24 semanas hasta los 2 años de vida. Los bronquios se dividen en bronquiolos y aparecen los alveolos.

Los movimientos respiratorios son objetivables desde las 20 semanas y producen la penetración de líquido amniótico en los pulmones que ayudará al desarrollo de éstos. Es por ello que un oligoamnios severo puede ser causa de hipoplasia pulmonar.

Entre las semanas 32-34 aparecen los neumocitos I y II. Estos últimos son los encargados de producir surfactante pulmonar y tienen receptores hormonales (beta-adrenérgicos) que influyen en la síntesis del surfactante y son modulados por los glucocorticoides.

Correspondencia:  
Estíbaliz Quesada  
Unidad de Medicina  
Perinatal  
Hospital Universitario  
de Sant Joan de Déu  
Pº Sant Joan  
de Déu, 2  
08950 Esplugues  
de Llobregat  
Barcelona

## Tratamientos para la maduración pulmonar

En el año 1969 Liggins estudió ovejas a las que administró dexametasona y comprobó que se producía un aumento de la supervivencia de los prematuros que habían recibido este tratamiento prenatalmente.

### Acción de los corticoides

Se sabe que a nivel pulmonar aceleran la maduración actuando de distintas formas:

- Modulan la síntesis de lecitina y proteínas del surfactante
- Provocan una inducción de los receptores beta-adrenérgicos de los neumocitos tipo II.
- Modifican el parénquima pulmonar y disminuyen el edema
- Producen una maduración de los sistemas antioxidantes.

### Efectos secundarios de los corticoides prenatales<sup>1</sup>

En diabéticas pueden producir hiperglicemias (es preciso un control estricto y considerar incluso el uso de una bomba de insulina si es preciso).

En hipertensas provocan una retención de líquido. Se puede usar la Hidrocortisona que retiene menos líquidos.

Asociados a los betamiméticos tienen riesgo de desencadenar un Edema Agudo de Pulmón (principalmente en gestaciones múltiples).

Leucocitosis (dura 24-48h). Debe de tenerse en cuenta ya que nos puede enmascarar una corioamnionitis.

Se ha comprobado que no hay un aumento significativo de las sepsis neonatales, aunque los administremos asociados a antibióticos (los corticoides tienen

un efecto inmunosupresor, que sumado al efecto de selección de la flora nosocomial por los antibióticos podría aumentar el riesgo de sepsis; pero esto no se ha demostrado)<sup>2</sup>.

Disminuyen la variabilidad en el RCTG (unos días).

Sobre la posible supresión adrenal hay múltiples artículos, algunos de ellos son los siguientes:

Terrone, *et al.*<sup>3</sup> estudian neonatos nacidos entre 26-34 semanas que han recibido múltiples dosis de betametasona (>3 dosis). Se mide el Cortisol a las 24 h de vida y se provoca un test de estimulación con un derivado de ACTH y en todos los casos el Cortisol a las 2 horas aumenta (test positivo).

No hay supresión del eje Hipotálamo-hipofiso-suprarrenal con betametasona pese a que vemos una reducción transitoria del cortisol. El número de dosis o los días desde la última dosis hasta el parto no tienen correlación con la concentración de cortisol después de la estimulación.

Korebrits, *et al.*<sup>4</sup> publican un estudio en que miden distintas hormonas maternas antes y después de la administración de betametasona (gestantes con amenaza de parto prematuro [APP] entre 24-31s). Tienen los siguientes resultados: disminución del cortisol (en un 85%) y disminución de ACTH y aumento de CRH. Se sabe que la CRH aumenta al final del embarazo de curso normal (entre 6 y 8 semanas antes del parto hay un incremento significativo). En gestaciones con amenaza de parto pretérmino los niveles de CRH son más altos de lo normal.

El aumento de CRH es debido a que la regulación de la producción de CRH en la placenta es distinta que en el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Los corticoides estimulan la CRH de producción en la placenta. La ACTH disminuye pero no tanto como el cortisol porque la CRH de la placenta también estimula la ACTH producida a nivel placentario y ésta no es suprimida por el cortisol. Se han detectado receptores de CRH en el miometrio que estimulan la producción de PG (prostaglandinas) en la placenta, la cual cosa puede provocar actividad a nivel de miometrio y contribuir a las contracciones, sobre todo en gestaciones múltiples.

	501-750gr	751-1000gr	Peso al nacer en gramos 1001-1250gr	1251-1500gr
Mortalidad	61,1%	23,2%	10,2%	7%
Morbilidad	53,1%	34,5%	20,8%	8,7%

National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network en 1995.

Tabla 1.  
Correlación entre el peso al nacer y la mortalidad y morbilidad del neonato

Leslie Pratt, *et al.*<sup>5-7</sup> realizan un estudio con conejos. (Gestación a término en el conejo son 31 días (Tabla 2.).

- El cortisol materno disminuye al aumentar el número de dosis tempranas y es suprimido con las dosis tardanas.
- El cortisol fetal con dosis tempranas sólo disminuye con 3 dosis, mientras que las tardanas lo suprimen.
- La aldosterona materna disminuye con dosis tardanas.
- Las proteínas del surfactante aumentan con 3 dosis.

Las conclusiones de este estudio son que la Beta-metasona suprime el cortisol fetal y materno cuando la última dosis se da entre 2 y 4 días antes del parto, pero no si se da 7 días antes. Por lo tanto, depende más del intervalo de tiempo hasta el parto que de la dosis total administrada.

Así pues, el tiempo óptimo desde la última dosis hasta el parto sería igual o superior a 4 días para que no se produzca la supresión adrenal y consigamos una madurez pulmonar suficiente.

Hay algunos estudios a largo plazo como el del grupo de Doyle, *et al.*<sup>8</sup> que valoran niños nacidos con un peso de < 1500 gr, hasta los 14 años de vida. Comprueban que los que estuvieron expuestos a los corticoides prenatalmente son más altos y tienen una mejor función cognitiva (basado en tests psicotécnicos). No hay diferencias significativas a nivel neurosensorial ni en la función pulmonar a los 14 años.

**Pautas**

- Pauta de Liggins : Betametasona 12mg/24h (dos dosis) y recuerdo semanal de las 24 a las 34

semanas (Conferencia de Consenso de NIH de 1994)

- Dexametasona 5-6 mg/6h (IM) en 4 dosis (total 20-24mg). No prevé la leucomalacia periventricular, a diferencia de la betametasona.
- Hidrocortisona 500 mg/12h (EV) en 2-4 dosis. Útil en HTA (per su menor retención hídrica)
- Metilprednisona 125 mg/12h (IM) en 2 dosis.

El efecto beneficioso se comprueba a las 24 horas de la administración pero desaparece a los 7 días. Es por eso que en muchos centros se ha instaurado de rutina la pauta de dosis de recuerdo semanal, tema hoy en día en controversia debido a diversos artículos publicados en la literatura más reciente que describen importantes efectos secundarios de la aplicación repetida de corticoides prenatales. Presentamos aquí una selección de estos estudios y revisiones:

Asnat Walfish, *et al.*<sup>9</sup> hacen una revisión bibliográfica analizando las ventajas e inconvenientes de dar múltiples dosis semanalmente. Las conclusiones a las que llegan son que múltiples dosis disminuyen la incidencia de SDR y la necesidad de uso de oxígeno, pero tienen como efectos secundarios una disminución de la circunferencia craneal al nacer, disminución del peso al nacer, así como efectos secundarios maternos como un aumento del riesgo de infección (corioamnionitis, endometritis) y aumento del riesgo de diabetes gestacional. Afirman la necesidad que hay de estudios aleatorizados en humanos para poder adoptar la conducta más adecuada.

Robert L. Goldenberg, *et al.*<sup>10</sup> confirman que múltiples dosis disminuyen la incidencia de SDR, de hemorragia intraventricular y muerte neonatal (aunque no ven diferencias en administrar una sola dosis de betametasona o varias semanales), mientras que demuestran efectos secundarios con dosis múltiples: reducción del crecimiento y circunferencia craneal y

Tabla 2.  
Efecto de la administración de corticoides en el conejo.  
Relación cronológica

	Tt	Días de gestación								
		19	20	21	22	23	24	25	26	27
Tempranas										
1	Control	-	-	-	-	-	-	-	-	Sacrificado
2	Suero fisiológico	SF	SF	-	SF	SF	-	SF	SF	"
3	1 BETA	BM	BM	-	SF	SF	-	SF	SF	"
4	2 BETA	BM	BM	-	BM	BM	-	SF	SF	"
5	3 BETA	BM	BM	-	BM	BM	-	BM	BM	"
Tardanas										
2	Suero fisiológico	SF	SF	-	SF	SF	-	SF	SF	"
3	1 BETA	SF	SF	-	SF	SF	-	BM	BM	"
4	2 BETA	SF	SF	-	BM	BM	-	BM	BM	"

SF: suero fisiológico; BM: Betametasona

alteraciones neurológicas y de comportamiento. Se necesitan más estudios randomizados. Aconsejan una sola dosis de betametasona mientras no se demuestren o descarten estos efectos perjudiciales de múltiples dosis.

Leslie Pratt, *et al.*<sup>11</sup> hacen un estudio comparando de una sola dosis con múltiples dosis para evaluar los riesgos y beneficios maternos y neonatales. Las conclusiones a las que llegan son que: hay un descenso en la necesidad de oxígeno con múltiples dosis y una tendencia (aunque no significativa) de disminución del soporte ventilatorio. No hay diferencias significativas en el crecimiento (peso al nacer), incidencia de infecciones neonatales o maternas, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y ductus persistente. También afirman que son precisos más estudios randomizados y prospectivos.

Detallan un incremento no significativo de infecciones neonatales en recién nacidos que han recibido una sola dosis. Esto concuerda con la hipótesis que una infección preexistente puede ser la causa de la amenaza de parto prematuro. Así pues, los fetos infectados serían los que tendrían más probabilidades de nacer en los 7 días siguientes a la 1ª dosis (Ghidini, *et al.*).

En lo que se refiere al efecto de los corticoides sobre el peso al nacer y la circunferencia craneal, James A. Thorp, *et al.*<sup>12</sup> publican un estudio valorando ambos parámetros así como la ganancia de peso cuando es dado de alta de la unidad neonatal. Comprueban que los corticoides prenatalmente no afectan al peso o a la circunferencia craneal al nacer, ya que no hay diferencias significativas con los que no han recibido corticoides. Cuando se administran postnatalmente se observa una disminución del peso y la circunferencia craneal al alta. En los casos que reciben corticoides pre y postnatalmente, aquellos mejoran los efectos secundarios producidos por estos últimos (Figura 1).

Es interesante la publicación de A. Guinn<sup>13</sup> que compara una dosis con múltiples dosis de corticoides en un ensayo clínico prospectivo randomizado y doble ciego multicéntrico (13 hospitales norteamericanos) desde 1996 a 2000. Tenían previsto recoger 1000 pacientes pero para el estudio en 502 ya que empiezan a aparecer en la literatura publicaciones que describen complicaciones neurológicas a largo plazo en pacientes que recibieron altas dosis de corticoides prenatalmente. Con 500 pacientes ya hay evidencia suficiente y sus resultados no obtienen diferencias estadísticamente significativas en morbilidad neonatal (SDR, displasia broncopulmonar, HIV severa, leucomalacia periventricular, sepsis) o mortalidad

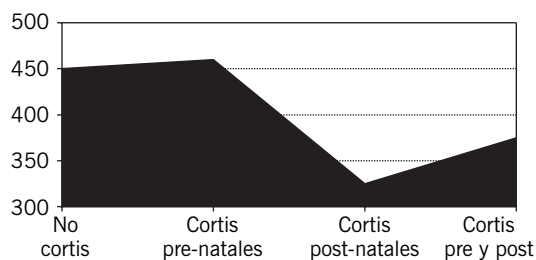


Figura 1. Variación de peso en gramos desde el parto hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos según el tratamiento recibido

neonatal. Morbilidad global 22,5% en el grupo de dosis semanal y 28% en el grupo de una dosis. Según esta experiencia aconsejan que no se utilicen dosis de recuerdo semanal de rutina.

La Conferencia de Consenso del NIH (*National Institute of Health*) 2000<sup>14</sup> recoge los estudios con suficiente evidencia científica (MEDLINE) y afirman que la primera dosis de corticoides es beneficiosa para la maduración pulmonar pero que no hay suficientes estudios randomizados sobre los riesgos y beneficios de las dosis de recuerdo semanales, por lo tanto éstas no tienen que ser utilizadas de rutina y reservarlas para pacientes incluidas en ensayos clínicos.

Asimismo la Cochrane Library<sup>15</sup> también recomienda el uso de una dosis de corticoides y afirma que no hay evidencia para utilizar de rutina las dosis repetidas (recogiendo 13 ensayos clínicos con 3700 pacientes en total).

## Conclusiones

Los corticoides son seguros y deben ser utilizados. (Robert Carpenter. Texas).

Se necesitan más estudios randomizados en humanos para establecer una pauta universal (dosis semanal de recuerdo o no?).

Se sabe que el efecto de los corticoides sobre la función pulmonar perdura 7 días después de la primera dosis, pero la mejora en la supervivencia neonatal va más allá de los 7 días iniciales.

Los últimos estudios recomiendan el uso de una sola dosis de corticoides (repetiendo a las 24h) y valorar el recuerdo semanal sólo si persiste el riesgo de amenaza de parto prematuro inminente y en casos seleccionados.

Se ha comprobado que los corticoides favorecen la maduración anatómica pulmonar así como la madu-

ración bioquímica y que ésta última es la que es reversible a los 7 días. Es por ello que gracias a la existencia del surfactante pulmonar sintético en las unidades de cuidados intensivos neonatales ha mejorado mucho la supervivencia y la función pulmonar de estos recién nacidos prematuros.

Se ha descrito una disminución de la hemorragia intraventricular con el uso de corticoides prenatales. No parece que hayan diferencias en recibir una o varias dosis. Hay discrepancias en el tema de si mejoran o no la función neurológica a largo plazo.

## Bibliografía

1. Cortés León. Maduración pulmonar fetal. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44(S1):4-15
2. How, Sutler, Khoury. Does the combined antenatal use of corticosteroids and antibiotics increase late-onset neonatal sepsis in the very low birth weight infant? *Am J Obstet Gynecol* Nov 2001;185(5):1081-4.
3. Terrone, Rinehart. Multiple courses of betametasona to enhance fetal lung maturation do not suppress neonatal adrenal response. *Am J Obstet Gynecol* Jun 1999;180(6)Part 1:1349-53
4. Korebrits, Yu, Ramirez, Marinoni. Antenatal glucocorticoid administration increases corticotropin-releasing hormone in maternal plasma. *British J Obst Gynecol* May 1998;105:556-61
5. Leslie Pratt, Magness, Phermetton. Repeated use of betamethasone in rabbits: Effects on treatment variation on adrenal suppression, pulmonary maturation, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* Apr 1999;180(4):995-1005.
6. Terrone, Smith. Neonatal effects and serum cortisol levels after multiple courses or maternal corticosteroids. *Obstet and Gynecol* 90(5). Nov 1997;819-23.
7. Marinoni, Korebrits. Effect of betamethasone in vivo on placental corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 178(4). April 1998. 770-8.
8. Doyle. Antenatal Corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501gr. *Pediatrics* Jul 2001;106(1):E2.
9. Asnat Walfisch, Mordechai Hallack. Multiple courses of antenatal steroids: Risks and benefits. *Obstet Gynecol* Set 2001;98(3):491-6.
10. Goldenberg, Wright. Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* Feb 2001;97(2):316-7.
11. Leslie Pratt, Waschbusch. Multiple vs single Betamethasone therapy. *J Reprod Med* Mar 1999;44(3):257-63.
12. Thorp, Jones, Peabody. Effect of Antenatal and Postnatal Corticosteroid Therapy on Weight Gain and Head Circumference Growth in the Nursery. *Obstetrics and Gynecology* Jan 2002;99(1):109-15.
13. Guinn, Atkinson. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery. *JAMA* Oct 2002;286(3):1581-7.
14. Antenatal Corticosteroids revisited. *Obstetrics and Gynecol* Jul 2001;98(1):144-6.
15. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Library Document*