

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Asociación Uruguaya de
Perinatología (AUPER)

Clínica Ginecotocológica A, Centro
Hospitalario Pereira Rossell,
Facultad de Medicina, UdelaR

Clínica Ginecotocológica B,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Clínica Ginecotocológica C, Centro
Hospitalario Pereira Rossell,
Facultad de Medicina, UdelaR

Departamento de Neonatología,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Departamento de Neonatología,
Hospital de la Mujer, Centro
Hospitalario Pereira Rossell,
Facultad de Medicina, UdelaR

Departamento de Farmacología y
Terapéutica, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UdelaR

Revisores externos:

Prof. Dr. Leonel Briozzo

Prof. Dr. José Luis Díaz Roselló

Glucocorticoides prenatales

DOCUMENTO URUGUAYO DE CONSENSO

**Ana Bianchi, Fernanda Blasina, Karla Borda,
Edgardo Castillo, Manuela De María, Verónica Fiol,
Coralito López, Eduardo Mayans, Marianela Rodríguez,
Fernando Silvera, Helena Sobrero, Noelia Speranza,
Gustavo Tamosiunas, Stephanie Viroga,
Gerardo Vitreira Liard**

Uruguay

INTRODUCCIÓN E IMPORTANCIA DEL TEMA

Más de 10% de los niños que nacen en el mundo son prematuros. Un millón de niños al año fallecen como consecuencia directa de la prematuridad, siendo una de las principales causas de mortalidad infantil.⁽¹⁾

El nacimiento prematuro trae aparejado un aumento en la morbilidad siendo sus secuelas a corto y largo plazo: enfermedad de membrana hialina; hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, retinopatía, ductus arterioso persistente, sepsis, displasia broncopulmonar, discapacidad neurológica incluyendo parálisis cerebral.⁽²⁾

Los corticoides prenatales disminuyen la morbi-mortalidad de este grupo etario, reduciendo días de internación y costos en salud.⁽³⁾

El uso de corticoides prenatales es recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁴⁾ como una intervención prioritaria para disminuir la morbi-mortalidad de los pretérminos. Los pretérminos tardíos representan el mayor número de pretérminos nacidos, su morbi-mortalidad se ha visto globalmente descendida en aquellos que reciben corticoides prenatales.⁽⁵⁾

La terapia con corticoides prenatales ha mostrado ser clave en la disminución de morbilidades frecuentes del recién nacido pretérmino y término precoz, como es la dificultad respiratoria o la necesidad de ingreso a cuidados intensivos neonatales.⁽⁵⁾

Los beneficios del uso de corticoides prenatales han sido demostrados en diferentes estudios multicéntricos.⁽⁶⁾ Es recomendado por diferentes instituciones internacionales como el *National Institute of Health*, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* y la OMS, entre otros.

Dado que se ha detectado el uso de corticoides neonatales con diferentes criterios, sumado a la aparición reciente de nuevos estudios que señalan la utilidad de los mismos en indicaciones que no se utilizaban previamente, creemos que contar con una guía nacional puede ser de gran utilidad para mejorar la sobrevivencia y resultados a corto y largo plazo de nuestros prematuros, y significa una herramienta de consulta de rápido acceso, que puede impactar en todo el territorio nacional.

OBJETIVO DE LA GUÍA

Optimizar el uso de corticoides prenatales para mejorar los resultados en los nacimientos de pretérmino y de término precoz.

ALCANCES DE ESTA GUÍA

Esta guía pretende colaborar en la toma de decisiones terapéuticas para la indicación de glucocorticoides en la inducción de la maduración pulmonar fetal ante casos de amenaza de parto prematuro y término precoz, para embarazos simples y múltiples, con y sin patología obstétrica concomitante y en la selección de las pautas de administración correspondientes. No se trata de una guía de diagnóstico.

POBLACIÓN OBJETIVO DE LA GUÍA

Esta guía está dirigida a todos los profesionales que participan en el control del embarazo, ginecólogos, obstetras parteras, médicos de familia así como médicos generales que se enfrenten a las situaciones para las cuales está hecho este documento.

METODOLOGÍA DE TRABAJO PARA LA ELABORACIÓN DE LA GUÍA

Se conformó un grupo de trabajo coordinado por la Asociación Uruguaya de Perinatología (AUPER) e integrado por ginecólogos y neonatólogos, integrantes de las Clínicas Ginecotológicas, Neonatológicas y del Departamento de

Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina, Jefes de Servicio, de Montevideo y del interior del país e integrantes de AUPER.

Se revisó la evidencia disponible realizando una búsqueda no sistemática de información en Pubmed y Cochrane entre mayo 2016 y mayo 2017.

Se analizaron estudios clínicos, revisiones y guías de práctica clínica disponibles hasta la fecha.

Se realizaron dos reuniones de consenso ampliadas en agosto de 2016 y en marzo de 2017.

Este grupo además se encargó de la redacción del documento.

El esquema del documento se realizó siguiendo algunas de las recomendaciones de la metodología AGREE.⁽⁷⁾

Para las recomendaciones terapéuticas de este documento se utilizó la clasificación de niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN.⁽⁸⁾ (Figura 1).

Este documento fue evaluado por revisores externos al grupo elaborador, previo su difusión.

Este documento se actualizará cada tres años.

Figura 1.

Niveles de evidencia y grados de recomendación, SIGN

| Niveles de evidencia | |
|-----------------------|--|
| 1⁺⁺ | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. |
| 1⁺ | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo. |
| 1⁻ | Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo. |
| 2⁺⁺ | Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2⁺ | Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2⁻ | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo. |
| 3 | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. |
| 4 | Opinión de expertos. |

| Fuerza de las recomendaciones | |
|-------------------------------|--|
| A | Al menos un metanálisis, revisión sistemática de ECA, o ECA de nivel 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. |
| B | Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1 ⁺⁺ o 1 ⁺ . |
| C | Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2 ⁺ , directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺⁺ . |
| D | Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2 ⁺ . |

DEFINICIONES OPERATIVAS

La amenaza de parto pretérmino se entiende como la presencia de contracciones uterinas dolorosas con modificaciones cervicales progresivas antes de las 37 semanas de edad gestacional.⁽⁹⁾ Cuando se considera el riesgo de nacimiento como inminente, dentro de los próximos 7 días, es que debe analizarse la realización de glucocorticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal con las condiciones que se analizarán posteriormente.

PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Dexametasona y betametasona son dos glucocorticoides utilizados para la inducción de la maduración pulmonar fetal. Ambos comparten el mecanismo de acción y los efectos farmacológicos (terapéuticos, adversos y tóxicos). Las características farmacocinéticas de dexametasona y betametasona los hacen especialmente útiles en la maduración pulmonar y la mayoría de la evidencia disponible sobre el uso de glucocorticoides prenatales se ha acumulado en torno a estos dos fármacos.

Características farmacodinámicas de los glucocorticoides

Su clásico mecanismo de acción es el genómico y recientemente se ha descrito un mecanismo no genómico. En el mecanismo genómico el receptor es citosólico, y una vez formado el complejo corticoide receptor, se introduce en el núcleo con la capacidad de alterar la transcripción génica (tanto para estimular como para inhibir la misma).⁽¹⁰⁾

El mecanismo no genómico puede darse al interaccionar con el receptor citosólico pero sin internalizar en el núcleo (e interactúa con proteínas intracelulares, determinando una rápida inhibición de mediadores inflamatorios como el ácido araquidónico) y al interaccionar con receptores de membrana, tanto a nivel de la superficie de la célula como de la mitocondria. Por estas formas pueden reducir el ATP que es necesario para las células inmunes para mantener sus funciones.

Tanto las vías genómicas como no genómicas contribuyen al efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, pero se activan de modo diferente: la vía no genómica es más rápida pero requiere dosis altas, se expresa sólo durante procesos inflamatorios agudos y la capacidad de expresar receptores aumenta a medida que aumenta la inflamación; mientras que la vía genómica se activa a dosis bajas, se satura a dosis de 100 mg de prednisona y es más lenta. Los glucocorticoides también pueden unirse a receptores en algunos tejidos epiteliales que intervienen en el transporte de electrolitos como riñones, glándulas salivales y sudoríparas, y colon.⁽¹¹⁾

Los diferentes glucocorticoides tienen diferentes afinidades por los recepto-

res glucocorticoides y mineralocorticoides. Betametasona y dexametasona no tienen afinidad por los receptores mineralocorticoides por tanto carecen de este tipo de efectos.⁽¹¹⁾

Los efectos sobre la maduración pulmonar no se desprenden directamente de los efectos antiinflamatorios. En la década de 1960, Liggins a través de sus trabajos en ovejas evidenció que aquellos fetos de ovejas que habían recibido corticoides previamente presentaban una mayor madurez pulmonar al nacer, y de este modo en el año 1972 junto con Howie se publica la evidencia en humanos que el tratamiento con corticoides prenatales disminuye el distrés respiratorio en los neonatos pretérminos (69% *versus* 11% comparado con placebo).⁽¹²⁾ Este beneficio se mantiene hasta por 14 días, siendo el mayor beneficio hasta 7 días post administración (no hay una asociación lineal entre intervalo y SDR). Los efectos beneficiosos en el feto se deben al incremento del volumen y la compliance del pulmón y el aumento de la producción de surfactante en los alvéolos mediante la producción de enzima que responde a los receptores de glucocorticoides. El mecanismo de acción propuesto es que los corticosteroides actúan gatillando la síntesis del ácido ribonucleico que codifican ciertas proteínas particulares que participan en la biosíntesis de los fosfolípidos o en la degradación del glucógeno.⁽¹³⁾ Han sido descritos efectos adicionales estimulando la reabsorción de líquido pulmonar.⁽¹⁴⁾ Otros efectos importantes que contribuyen al efecto beneficioso global de los glucocorticoides son la promoción de la diferenciación y la maduración celular en otros órganos y sistemas: intestino, encéfalo, páncreas o piel, por lo que se ha demostrado también la disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular en los pretérminos.⁽¹⁵⁾

El máximo incremento en el contenido de ARNm y proteínas fetales se da entre 24–48 horas, respectivamente. Por tal motivo el beneficio es máximo si el parto se da después de 48 horas de la primera dosis.⁽¹⁶⁾

Con las dosis habitualmente utilizadas se ocupan aproximadamente 75% de los receptores de glucocorticoides, lo que produce respuesta en órganos blanco cerca del máximo, por tanto no se justifica dosis más alta. El beneficio mantenido para el síndrome de distrés respiratorio es hasta 14 días.⁽¹⁶⁾

Características farmacocinéticas

Los glucocorticoides son activos por cualquier vía de administración a lo que se suma en la administración parenteral el desarrollo de ésteres para alterar su liposolubilidad y modificar así su depósito, por lo tanto la absorción de estos medicamentos depende de la vía y del éster utilizado. En la circulación se encuentran ampliamente unidos a proteínas plasmáticas y se distribuyen ampliamente con un volumen de distribución entre 0,5 y 2 litros/kg. Se eliminan principalmente por metabolismo hepático y su vida media es menor que su du-

ración de acción.⁽¹⁰⁾ En el embarazo existe la depuración placentaria, que es la vía predominante de eliminación fetal de fármacos liposolubles. Por otra parte, se ha demostrado que la placenta tiene la capacidad de metabolizar fármacos a compuestos más activos o tóxicos; también puede actuar como un depósito. La transferencia placentaria se atribuye principalmente a la difusión. La difusión simple depende de la relación de la concentración plasmática materna y la concentración plasmática fetal, de la liposolubilidad y peso molecular del fármaco, del área a través de la que ocurre la transferencia, y del grosor de la membrana. Existe en el caso de los glucocorticoides un metabolismo placentario, por el cual la mayoría de los glucocorticoides se inactivan mediante la 11 beta hidroxidehidrogenasa. Sin embargo, esta inactivación es menor con dexametasona y betametasona, lo que explica que sean de los glucocorticoides de elección para lograr un efecto fetal.⁽¹⁶⁾

Efectos adversos

Los efectos adversos de los glucocorticoides afectan casi todo el organismo y estos son tanto dependientes de la dosis como del tiempo de administración. Se describen así efectos tras su administración aguda como los cuadros psicóticos y la hiperglucemia. Frente a su administración crónica ocurre un hiper-cortisolismo iatrogénico que puede expresar obesidad central, intolerancia a la glucosa, predisposición a infecciones, cataratas, osteoporosis, pérdida de masa muscular y aumento de la presión arterial. También la suspensión brusca de estos medicamentos luego de un uso mantenido puede llevar a un efecto adverso grave como la insuficiencia adrenal aguda.⁽¹¹⁾

En la madre la administración de corticoides es segura ya que tiene una buena tolerancia sin aumento de efectos adversos como muerte materna, corioamnionitis o sepsis puerperal. Tras la administración de los corticoides pueden darse efectos transitorios como hiperglucemia hasta el 5° día tras su administración y elevación de leucocitos que deben ser tenidos en cuenta para la interpretación de parámetros analíticos.⁽¹⁷⁾

Es posible que el riesgo de efectos adversos sea mayor en el feto con el uso de dosis repetidas. Se han descrito disminución del peso al nacer (MD-75.79 grs, IC 95% -117.63 -33.96) y del perímetro cefálico, supresión adrenal y retraso psicomotor.^(16,18)

EVIDENCIA DEL USO DE LOS GLUCOCORTICOIDES (GCC) PRENATALES

Una revisión Cochrane del año 2006 que evaluó los beneficios de los glucocorticoides prenatales, mediante la revisión sistemática de ensayos clínicos controlados con dexametasona y betametasona versus placebo, en pacientes con riesgo de nacimiento entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional, evidenció una

reducción en la muerte neonatal (RR 0,69, IC 95 % 0,58–0,81), una reducción en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio (RR 0.66, IC 95% 0,59–0,73) así como también una reducción en la hemorragia intraventricular (RR 0.54, IC 95%0,43–0,69) y la enterocolitis necrotizante (RR 0,46, IC 95% 0,29–0,74).⁽¹⁹⁾ Esta revisión fue actualizada en el año 2017 reafirmando estos resultados.⁽²⁰⁾

Recomendación 1

Entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días se recomienda el uso de glucocorticoides.

Grado de recomendación A.

Cuando se estime un riesgo de nacimiento inminente, debe realizarse glucocorticoides para la inducción de la maduración pulmonar fetal entre las edades gestacionales que se discutirán a posteriori, independientemente de la patología obstétrica subyacente.

Recomendación 2

La inducción de la maduración pulmonar fetal con glucocorticoides debe realizarse sólo cuando se estime un riesgo de nacimiento o interrupción electiva en los próximos 7 días, considerando las EG recomendadas.

ESCENARIOS CLÍNICOS

Uso de GCC en pretérminos extremos

La indicación clásica para la inducción de la maduración pulmonar fetal es de 24 a 34 semanas de edad gestacional, esta edad está actualmente en revisión para ampliar sus límites.

En menores de 24 semanas no se indicaba basado en la ausencia de neumocitos tipo 2 a esta edad gestacional y la no viabilidad fetal. Actualmente, con los avances de cuidados neonatales la edad de peri-viabilidad ha disminuido, punto de corte que depende de cada centro en particular. Existe evidencia en las 22 y 23 semanas de disminución del riesgo de SDR de 9% (RR 1.09, IC 95% 0.69–1.73) y disminución de la mortalidad (RR 0.18, IC 95% 0.06–0.54) pero sin evidencia de beneficio en la tasa de hemorragia intraventricular ni enterocolitis necrotizante. En el subanálisis según semana gestacional, la diferencia a favor de la disminución de la mortalidad fue para los embarazos de 23 semanas, por lo que para las 22 semanas la evidencia no es concluyente.⁽²¹⁾

Sería recomendable que cada centro proporcione los datos en cuanto a la edad gestacional que implica su límite de viabilidad, así los equipos asistenciales toman en cuenta este dato a los efectos de determinar la necesidad de corticoides prenatales. Entre las 23 y 23 semanas y 6 días el uso de corticoides prenatales se evaluará según límite de peri-viabilidad del Centro de cuidado intensivo. Sería ideal que estas decisiones se tomen en el marco de un ateneo perinatal, conformado por un grupo multidisciplinario que incluya al equipo de salud mental, en conjunto con la familia, para la toma de decisión individual para cada mujer. La utilización de corticoides, sobre todo en límites de la viabilidad, no implica obligatoriamente otras intervenciones: no condiciona la vía de parto, ni la monitorización o uteroinhibición. Tampoco condiciona la actuación del equipo neonatal.

Recomendación 3.

Entre las 23 y 23 semanas y 6 días el uso de corticoides prenatales se evaluará según límite de peri-viabilidad del Centro de cuidado intensivo, decisión que será tomada en conjunto con la familia. Entre las 22 y 22 semanas más 6 días la evidencia no es concluyente en cuanto a su indicación

Necesidad de repetición de dosis de GCC

El efecto de los corticoides se observa luego de las 24 horas de administración; máximo hasta los 7 días, manteniéndose hasta 14 días posteriores.⁽²²⁾

Hay controversia con respecto a la repetición de la dosis, ya que aunque existen datos que sugieren que los beneficios de los corticoides disminuyen después de los 7 días de su administración, la duración de sus beneficios aún no está definida. Repetir la dosis de corticoides ha demostrado mejorar algunos parámetros (síndrome de distrés respiratorio: RR 0.83, IC 95% 0.75 a 0.91, NNT 17), sin evidencia en el riesgo de enterocolitis necrotizante ni hemorragia intraventricular, con aumento del riesgo de efectos adversos como disminución del peso al nacer (Diferencia Media [MD] -75.79 g, IC 95% -117.63 – -33.96) y otros con evidencia menos clara como supresión adrenal o retraso psicomotor. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el perímetro cefálico al nacer.⁽²³⁾ A pesar de estos hallazgos, al ajustar los resultados de peso al nacer a la edad gestacional del nacimiento, tampoco se hallaron diferencias significativas. Asimismo, en los casos de recién nacidos con disminución del perímetro cefálico no hubo diferencias en los test de Bayley de neurodesarrollo durante su seguimiento. La evidencia actual disponible no encuentra diferencias significativas en los niños seguidos durante su infancia temprana en cuanto a mortalidad, morbilidad, así como tampoco en alteraciones del neurodesarrollo, en aquellos que recibieron una serie o series repetidas de corticoides.⁽²⁴⁾

Debe considerarse la repetición de la dosis de corticoides en pacientes cursando embarazos menores a 34 semanas, si reitera riesgo de nacimiento en los próximos 7 días y recibió corticoides hace más de 14 días.⁽²⁵⁾

Recomendación 4.

Se sugiere la repetición de una serie completa de corticoides en caso de repetir amenaza de parto pretérmino, a partir de los 14 días posteriores a la realización de la primera serie si reitera riesgo de parto inminente y la edad gestacional es menor a 34 semanas. Grado de recomendación A

Uso de GCC en pretérminos tardíos y términos precoces

En los embarazos mayores a 34 semanas hay dos situaciones que pueden requerir uso de corticoides: el riesgo de nacimiento en etapa de pretérmino tardío y la cesárea electiva. En las cesáreas electivas previo a las 39 semanas la administración de corticoides prenatales ha demostrado disminuir la taquipnea transitoria del recién nacido y el ingreso a cuidados neonatales.⁽²⁶⁾ Estos dos beneficios también se han demostrado en los pretérminos tardíos. En esta última situación se ha evidenciado un mayor riesgo de hipoglucemia. En el caso de los pretérminos tardíos, se desaconseja la realización de uteroinhibición con el objetivo de alcanzar la dosis completa, como sucede en los embarazos menores a 34 semanas.⁽²⁷⁾ En relación a otros riesgos en esta edad gestacional, se desconoce aún si tiene implicancias en el neurodesarrollo.⁽²⁸⁾

Recomendación 5.

Se recomienda el uso de corticoides frente al riesgo de parto pretérmino entre las 34 y 36+6 días de edad gestacional, si no los había recibido previamente. Grado de recomendación A

De realizarse cesárea electiva sin inicio de trabajo de parto, se sugiere serie completa de corticoides hasta las 38 semanas y 6 días de edad gestacional. De ser posible el intervalo desde la última dosis hasta la realización de la operación cesárea debe ser no menor a 12 horas. Grado de recomendación A.

Uso de GCC en embarazadas con patología obstétrica concomitante y embarazo múltiple

La maduración pulmonar fetal rutinaria (sin clínica de APP) en algunas patologías es cuestionada. Frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días, en embarazos de pretérmino, independiente de la patología subyacente, es clara la recomendación de su uso, por ejemplo la OMS 2015⁽¹⁾ recomienda el uso de corticoides en fetos con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), así como en los estados hipertensivos del embarazo con riesgo inminente de parto prematuro. Pero la evidencia actual es debatida en diferentes patologías obstétricas como para su realización de forma rutinaria sin riesgo de nacimiento próximo.

Por ejemplo, en la RCIU no se cuenta con ensayos aleatorizados, los beneficios sólo se han demostrado en algunos observacionales mientras que en otros no⁽²⁹⁾; sumado a que en esta situación se plantean algunos efectos deletéreos por los corticoides. La administración de estos fármacos ha demostrado alteraciones hemodinámicas que un feto con crecimiento apropiado es capaz de contrarrestar y no así en una restricción de crecimiento. También a nivel del sistema nervioso central estos fetos presentan una mayor labilidad, lo que podría explicar efectos deletéreos de los corticoides a este nivel.⁽³⁰⁾

Recomendación 6.

Recomendación en RCIU: Administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días entre las edades gestacionales analizadas. No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo. Grado de recomendación D

También es discutida la maduración pulmonar fetal de manera sistemática en embarazos múltiples, ya que este tipo de embarazos por lo general se excluyen de los estudios controlados, existiendo datos en estudios observacionales, algunos con resultados beneficiosos y otros no.⁽³¹⁾

Recomendación 7.

Recomendación en embarazos múltiples: administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días en las edades gestacionales analizadas. No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo. Grado de recomendación D.

Infecciones

Dado los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, su efecto teórico de activar infecciones latentes, hace cuestionar su seguridad en ciertas infecciones.

En el caso de la corioamnionitis, es frecuentemente citada como una contraindicación para los glucocorticoides prenatales y sus signos clínicos son frecuentemente criterios de exclusión de los ensayos clínicos, lo que lleva a una falta de información. Un metanálisis de siete estudios (1400 pacientes) evidenció una reducción en la mortalidad neonatal (OR: 0.45, IC 95% 0.30–0.68), del distrés respiratorio (OR: 0.53, IC 95% 0.40–0.71), y de la hemorragia intraventricular (OR: 0.35, IC 95% CI: 0.18–0.66)⁽³²⁾, por lo que los beneficios de su uso sobrepasan el riesgo teórico.

Recomendación 8.

Recomendación en corioamnionitis: administrar glucocorticoides en las edades gestacionales analizadas. Grado de recomendación A.

En el caso de las infecciones congénitas (sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes) y la tuberculosis materna, no hay evidencia del uso de glucocorticoides ya que en la mayoría de los trabajos estas pacientes se suelen excluir por el riesgo teórico de activación materna de las mismas por el eventual inmunocompromiso.

Recomendación 9.

Recomendación en infecciones congénitas y tuberculosis: administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días en las edades gestacionales analizadas. No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo. Grado de recomendación D.

Pauta de administración de GCC

En relación a la forma de administración de los corticoides, los estudios han sido realizados en su mayoría con el uso de corticoide intramuscular a dosis de 6 mg cada 12 horas de dexametasona por 48 horas o 12 mg cada 24 horas por 48 horas de betametasona.^(17,25)

Hay escasa evidencia relacionada al uso de corticoide prenatal intravenoso. Esta vía se utiliza en algunos centros norteamericanos sólo cuando el parto será inmediato, dado los beneficios de éstos.⁽¹⁶⁾ La dosis utilizada es 12 mg de betametasona intravenosa como dosis única minutos antes del parto. No existen en la teoría diferencias entre la vía intramuscular o intravenosa en cuanto a la eficacia, podría indicarse la vía intravenosa en caso de contraindicación de la vía intramuscular.

En cuanto a las diferencias entre betametasona y dexametasona, los estudios de Liggins⁽¹²⁾ originalmente fueron realizados con dexametasona pero posteriormente surgió evidencia con betametasona,^(19,20) demostrando ambas su beneficio contra placebo. Estos dos compuestos tienen actividad biológica idéntica y cruzan la barrera placentaria en su forma activa. No tienen actividad mineralocorticoide, su actividad inmunosupresora es relativamente débil y su acción es más prolongada en comparación con el cortisol y metilprednisolona. Se ha descrito un mayor efecto no genómico con betametasona⁽³³⁾ pero no se ha dilucidado aún si esto aporta mayor beneficio o por el contrario es contraproducente. No presentan grandes diferencias en su perfil farmacocinético. En un análisis comparativo de los beneficios de ambas, dexametasona mostró menor riesgo de hemorragia intraventricular (RR 0,44, IC 95% 0,21 – 0,92) y menor estadía en cuidados neonatales (MD -0,91 días, IC 95% -1,77 a -0,05) en comparación con betametasona, mientras que betametasona demostró menor riesgo de SDR (RR 0,56 IC del 95%: 0,48 a 0,65). En cuanto a su seguridad, al ser comparados ambos fármacos, se evidenció con dexametasona un mayor riesgo de sepsis puerperal (RR 1,74, IC 95% 1,04 a 2,89).⁽²⁰⁾

La tabla 1 describe las presentaciones disponibles en Uruguay y pauta posológica recomendada.

Tabla 1.
Presentaciones disponibles en Uruguay y pauta de administración

| | Dexametasona | Betametasona |
|---|------------------------------------|--|
| Presentaciones disponibles | Ampollas de 4 mg y 8 mg | Ampolla de 2 ml y una jeringa Cada 1 ml: 3 mg de betametasona acetato (equivalente a 2,7 mg de beta- metasona base) y 3,9 mg de betametasona fos- fato disódico (equivalente a 3 mg de betametasona base) |
| Posología | 6 mg cada 12 horas por 48 horas | 12 mg cada 24 horas por 48 horas |
| Costo (aproximado en pesos del tratamiento completo, a marzo 2018) | \$ 30 | \$ 700 |

Recomendación 10.

Usar indistintamente dexametasona o betametasona, según
disponibilidad. Grado de recomendación D.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días, independiente de la patología obstétrica o materna subyacente, en las siguientes edades gestacionales:

24-34 semanas

Entre las 23 y 23 semanas y 6 días se evaluará según límite de peri-viabilidad del Centro de cuidado intensivo.

Entre las 34 y 36 semanas más 6 días si no lo había recibido previamente. En estos casos NO se recomienda la tocólisis para asegurar la administración de la dosis completa.

Administrar glucocorticoides previo a una cesárea electiva:

Sin inicio de trabajo de parto, hasta las 38 semanas y 6 días de edad gestacional. De ser posible el intervalo desde la última dosis hasta la realización de la operación cesárea debe ser no menor a 12 horas.

Repetir serie de glucocorticoides:

En caso de repetir amenaza de parto pretérmino, a partir de los 14 días posteriores a la realización de la primera serie, si reitera riesgo de parto inminente y la edad gestacional es menor a 34.

En RCIU, embarazos múltiples, infecciones congénitas y tuberculosis:

Administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos 7 días en las edades gestacionales analizadas.
No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo.

¿Dexametasona o betametasona?

Usar indistintamente dexametasona o betametasona según disponibilidad.

Bibliografía

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn J, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*. 2015; 385(9966): 430-440
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health*. 2013; 10(1), S2.
3. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 1996; 1
4. World Health Organization. 2015. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=5592F06AEAFACFDE9EB625600CE10714?sequence=1
5. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in

- the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2016; 215 (2), B13-5
6. Roberts D, Brown J, Medley N, & Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Library* 2006
 7. Instrumento AGREE II Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf
 8. Levels of Evidence and Grades of Recommendations: SIGN Disponible en: http://www.guiasalud.es/egpc/traduccion/ingles/parto_normal/completa/documentos/apartado00/levels_of_evidence.pdf
 9. Clínica Ginecotocológica A, Clínica Ginecotocológica B, Clínica Ginecotocológica C, Departamento de Farmacología y Terapéutica. Recomendaciones para el uso racional de los uteroinhibidores en la práctica clínica. *Archivos de Ginecología y Obstetricia*. 2012; 50 (2): 103-117
 10. Krensky A, Bennett W, Vincenti F. Inmunodepresores, tolerógenos e inmunoestimulantes. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editores. *Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª Ed. México, DF: Mc Graw Hill Interamericana; 2012: 1005-1029
 11. Buttgerit F, Straub R, Wehling M, Burmester R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 3408-3417
 12. Liggins G, Howie R. A control trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-525.
 13. Ballard P, Ballard R. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-62.
 14. Bland, R. Lung fluid balance during development. *NeoReviews*, 2005; 6(6): 255-67
 15. Sánchez M, Pérez I, Valverde M, Moh D. Corticoides ¿nuevas recomendaciones? Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_11_corticoides_dra_sanchez_gila.pdf
 16. Alegría Palazón, X. Corticoides prenatales: Beneficios y riesgos asociados a su uso indiscriminado. *Rev Obstet Ginecol - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* 2006; 1 (1): 69-71
 17. Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K. Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2014;26(2):77-82.
 18. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008; 121(2):289-96
 19. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm births. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004454
 20. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm births. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; CD004454
 21. Park C, Isayama T, McDonald S. Antenatal corticosteroids therapy before 24 weeks of gestation. A systematic review and meta analysis. *Obstet Gynecol* 2016;127:715-25
 22. McLaughling K, Crowther C, Walker N, Harding J. Effects of a single course of corticosteroids given more than 7 days before birth. A systematic review. *Auz N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:101-6
 23. Crowther C, McKinlay C, Middleton P, Harding J. Repeat dose of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003935
 24. Wapner R, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley D, Spong C et al. Long term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *NEJM* 2007;357:1190-8
 25. Committee on Obstetric Practice. The American College of Obstetrician and Gynecologists. Committee Opinion. Antenatal corticoid therapy for fetal maturation. *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 128: 187-94

26. Nada A, Shafeek M, El Maraghy M, Nageeb A, El Din S, Awad M. Antenatal corticosteroids administration before elective cesarean section at term to prevent neonatal respiratory morbidity: a randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology Reproductive Biology*. 2016; 199:88-91
27. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2016; 215(2): 13 -15
28. Kamath - Rayne B, Rozance P, Goldenberg R, Jobe A. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do know? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2016), doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.023
29. Morrison J, Botting K, Seng Soo P, Mc Gillick E, Hiscock J, Zhang S et al. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *Journal of Pregnancy* 2012; 2012: 1-15. doi:10.1155/2012/839656
30. Vidaeff A, Blackwell S. Potential risk and benefits of antenatal corticosteroids therapy prior to preterm birth in pregnancies complicated by several fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2011; 38: 205-214
31. Melamed N, Shah J, Yoon E, Pelausa E, Lee S, Shah P et al. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 4(482):1-9
32. Been J, Degraeuwe P, Kramer B, Zimmermann L. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta analysis. *BJOG* 2011;118 (2):113-122
33. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(7):1145-

53

PARTICIPANTES

Lista de participantes en las actividades coordinadas por AUPER para la discusión de los contenidos del consenso, por orden alfabético:

Gualberto Arribeltz
Ana Bianchi
Fernanda Blasina
Daniel Borbonet
Soledad Bottaro
Silvana Camacho
Edgardo Castillo
Francisco Cóppola
Manuela De María
Romina Esponda
Verónica Fiol
Gonzalo Giambruno
Adriana Iturralde
Coralito López
Leonardo Macías
Nicolás Martino
Eduardo Mayans
Mario Moraes
Fernanda Nozar
Sergio Pintos
Irene Rodríguez
Marianela Rodríguez
Rita Ruffo
Fernando Silvera
Helena Sobrero
Noelia Speranza
Gerardo Vitureira Liard