

O B S T E T R I C I A

Uso y abuso de la Terapia Corticoesteroide Antenatal (TCA) (Revisión bibliográfica)

Wolfgang Vargas Morgan *

S U M M A R Y

Today approximately 7 % to 10 % of the infants are born preterm.

Since Liggins original observation in 70's of lower incidence of hyaline membrane disease in preterm lambs exposed in uterus to corticosteroids, several studies have document that the antenatal corticosteroids treatment of pregnancies at risk for preterm delivery significantly reduces neonatal mortality from respiratory distress syndrome and intraventricular hemorrhage. Now we have to discuss when, how and where we use corticosteroids for preterm delivery?

A N T E C E D E N T E S

Desde hace mucho tiempo ha sido preocupante la incidencia del embarazo pretérmino por su contribución en la morbi-mortalidad perinatal de forma directa e indirecta. Se ha estimado que un 7 a un 10 % de los embarazos terminarán en un parto pretérmino (7, 13, 14), resultando en un aumento significativo de síndrome de distrés respiratorio (SDR), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante (13, 14). Desde el punto de vista histórico Liggins (13) desde 1969 propuso que un curso de betametasona antenatal podría acelerar el desarrollo de la madurez pulmonar fetal y logró demos-

trar una disminución en el SDR, así como una disminución de la mortalidad perinatal. Ya en 1990 con la publicación de un meta-análisis por Crowley (9) que confirmó un claro beneficio de la TCA, en la reducción de SDR y de la mortalidad perinatal, quedando demostrado tales hallazgos. El National Institute of Health (NIH) de los EEUU publicó en 1994 un consenso (20) con los datos que arriba se describen y que lo ratificara el ACOG (Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia) (2), dando pie al uso masivo de los esteroides antenatales por parte de los obstetras a nivel mundial en las pacientes con riesgo de parto prematuro.

* Residente de III año Gineco-Obstetricia. Hospital México

INTRODUCCIÓN

Siendo los partos de pretérmino una de las principales causas de morbimortalidad a nivel fetal (es responsable del 70 % de las muertes neonatales) (16) se han abocado grandes esfuerzos por tratar de disminuir sus repercusiones. Este grado que inmadurez, en diferentes sistemas, entre ellos el pulmonar, es en suma la causa de morbilidad de estos productos. En esta lucha se han realizado estudios con diversos medicamentos que aceleran la maduración de órganos fetales (dexametasona y betametasona). Se han estudiado los efectos a nivel materno y fetal de estos corticoesteroides para tal efecto, lo que se discutirá posteriormente. En reiteradas ocasiones somos testigos de como una paciente que se encuentra en "riesgo" de amenaza de parto prematuro (APP), entra en un esquema de tratamiento con dexametasona o betametasona, algunas veces por clara indicación médica, otras por sobrediagnóstico de APP y en otras ocasiones por presión de la paciente y familiares para la colocación de dichos medicamentos. Y en nuestra práctica diaria, cada día son más las pacientes que llegan a un embarazo de término con uno o más de un ciclo de esteroides. Lo anterior deja establecido que existe una importante preocupación a nivel nacional por el uso de este tipo de medicamentos; que sin embargo, no se acompaña de las recomenda-

ciones internacionales de los estudios publicados. El uso "rutinario" de los corticoesteroides como lo observamos en la práctica diaria, en especial el uso de la dexametasona y la betametasona que son los esteroides usados para la aceleración de la maduración de los órganos fetales más ampliamente estudiados; es aceptado como regla general en la mayor parte de los servicios del país. Sin embargo la forma de uso así como su dosificación no siempre son adecuadas, sino que son disposiciones locales o regionales que en la mayoría de los casos no son apoyadas por las recomendaciones internacionales. La presente revisión pretende dar las recomendaciones internacionales para el uso de estos medicamentos

Inicio de la terapia corticoesteroide antenatal (TCA)

Se ha definido bien que la TCA es de utilidad en pacientes de 24 a 34 semanas de edad gestacional en riesgo de parto prematuro (2-4, 13). Una de las grandes preocupaciones para los médicos es el ¿cómo realizar el diagnóstico de parto prematuro con suficiente antelación para utilizar la TCA? Existen una serie de factores de riesgo para la labor de pretérmino (22) que nos deben de alertar ante su presencia:

- Historia previa de parto prematuro (RR 2.62)
- Raza (negra > blanca)

- Cirugía del cérvix (la criocirugía no se ha asociado)
- Trabajo materno extenuante (> de 36 hrs por semana, RR 1.6)
- Abuso de sustancias
- Nivel socioeconómico bajo
- Edad materna « 18 años)
- Aborto previo inducido
- Complicaciones obstétricas previas
- Enfermedad materna
- Infecciones del tracto reproductor
- Gestación múltiple (13 % de todos los nacidos de pretérmino)
- Malformaciones uterinas
- Tabaquismo
- Anemia materna (Hb < 10 gr/dl)
- IMC bajo « 20)
- Control prenatal ausente o inadecuado
- Bacteriuria (5 a 10 %)
- Pielonefritis (30 % con riesgo de APP)
- Período intergenésico corto (3 a 18 meses)

Se han estudiado una serie de marcadores aparte de los factores de riesgo como: la longitud cervical, estriol salival, fibronectina fetal, entre otros; en donde, solo el acortamiento de la longitud cervical medida por US endovaginal en el segundo trimestre y la determinación de la fibronectina fetal presente en secreciones cervicovaginales después de la semana 20 han demostrado ser predictores de par-

to pretérmino espontáneo (14,16). Pero hay que recordar que la labor de parto pretérmino espontánea o la APP son solo una de las indicaciones de TCA, pero también está indicada en casos especiales, que cursan con riesgo aumentado de parto pretérmino:

- Hemorragia anteparto (15).
- Ruptura prematura de membranas (RPM) (4, 13, 15).
- Cualquier condición que requiera un parto pretérmino electivo (15):
- Por complicaciones maternas, por ejemplo: cardiopatías,
- Por complicaciones del producto (restricción del crecimiento intrauterino)
- Por complicaciones del binomio (Hipertensión arterial inducida por el embarazo).

Los regímenes de tratamiento recomendados son (1-7, 9, 10, 13-16, 18-21):

- Dexametasona IM de 6 mg cada 12 horas cuatro dosis
- Betametasona IM de 12 mg cada 24 horas dos dosis

Otra de las preocupaciones por las cuales el uso de estos medicamentos, debe de ser seguido de cerca; es que se ha demostrado, desde los primeros estudios de Liggins (13) que el efecto máximo (de disminución de SDR, HIV, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante) se ha observado entre las 24 horas y los 7 días y no es del todo claro porque este efecto

disminuye y se disipa con el tiempo (3, 4, 13, 20). Lo que hace que sea imperativo, que se utilice en pacientes con verdadero "riesgo" de APP, ya que de otra forma, las pacientes en las que el producto nazca después de los 7 días, no contarán con el efecto óptimo de la TCA. Por ejemplo: es aceptado utilizar la TCA (con las dosis descritas) en una paciente con un embarazo entre las 24 y 34 semanas en labor de parto pretérmino; considerando esta como contracciones regulares asociadas a cambios cervicales (dilatación ≥ 2 cm, borramiento \geq al 80 % (21).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TCA

Los corticoesteroides circulan unidos a una globulina de alta afinidad pero baja capacidad que aumenta durante el embarazo y en las pacientes que utilizan anticonceptivos orales (20). La betametasona y la dexametasona están menos limitadas a la globulina fijadora de los corticoesteroides que el cortisol. Los corticoesteroides actúan controlando la tasa de producción de varias proteínas. Lo cual, lo logran mediante la unión a receptores citoplasmáticos, formando complejos esteroide-receptor. Los corticoesteroides actúan en múltiples sitios modulando varias vías enzimáticas, modulando la respuesta inflamatoria y el sistema inmune. Inhiben la división celular y participan en la regula-

ción de los electrolitos (18). Se han demostrado, efectos fisiológicos de los corticoides, en la estimulación del desarrollo estructural del pulmón fetal (citodiferenciación y condensación del mesénquima con crecimiento del septo sacular) y estimulación de la producción del surfactante pulmonar (13).

A nivel alveolar los neumocitos tipo II sintetizan el surfactante pulmonar, una sustancia compleja compuesta de lípidos y proteínas que sirve para mantener la estabilidad alveolar y la función pulmonar normal (18). Los corticoides actúan acelerando la maduración del desarrollo de proteínas y estimulando la citodiferenciación en numerosas células entre ellas los neumocitos tipo II (18). Además aumentan la "compliance" pulmonar (distensibilidad), aumenta el volumen máximo pulmonar, disminuye la pérdida de proteínas desde la vasculatura pulmonar hacia el espacio aéreo y acelera el aclaramiento de los líquidos pulmonares después del parto (13). Todos estos efectos aceleran la maduración pulmonar y facilitan la transición al respirar aire luego del parto (13). La biodisponibilidad de la TCA es reducida en el feto por el metabolismo placentario, las concentraciones de betametasona a nivel de vena umbilical son aproximadamente 25-30 % de las concentraciones venosas maternas (20).

Uso de la dexametasona vs betametasona

Estos han sido los corticoides más estudiados, para la estimulación de la maduración de órganos fetales porque: cruzan la placenta en su formas biológicamente activas tienen una actividad inmunosupresiva leve, no tienen actividad mineralocorticoide y sus vidas medias son mayores a la del cortisol (18). En nuestro medio tenemos a disposición dexametasona (disponible a nivel institucional CCSS) y la betametasona (en varias presentaciones en el mercado privado), sin embargo a pesar de tener una gran similitud, hay diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que explican porque la dosificación de primero no debe ser igual a la del segundo. Cuando se compara la dexametasona con la betametasona; éstos difieren de un grupo metilo en la posición 16 en la configuración alfa presente en la dexametasona lo que hace, que a pesar de ser muy similares entre si, tengan diferencias farmacocinéticas (13). La betametasona confiere algunas ventajas sobre el uso de la dexametasona como: horario de dosificación más sencillo, mayor número de estudios realizados, mayor potencia, perfil de efectos adversos favorable, mayor potencia en la inducción de la maduración pulmonar (13).

Algunas de las acciones congruentes son:

- Ambos cruzan la placenta (4).
- Tienen una actividad biológica muy similar (4).

- En ambos está ausente la actividad mineralocorticoide (4).
- Ambos tienen una actividad inmunosupresiva leve (con ciclos de uso cortos) (4).
- Estimulan la producción de surfactante pulmonar (13).
- Promueven el desarrollo del hígado fetal, intestino, piel, glándulas adrenales, riñones y corazón (13).

Algunas de las acciones divergentes:

- La betametasona tiene una mayor vida media (4).
- La dexametasona tiene valores pico mayores que la etametasona y más variaciones significantes a nivel de la circulación (13).
- A nivel de la circulación fetal, la betametasona en comparación con la dexametasona, tiene un valor pico menor pero mayor tiempo de actividad elevada (13).
- La betametasona puede disminuir la frecuencia de la leucomalacia periventricular en aproximadamente 50 %, dato que no se observa con la dexametasona (6).
- Existen diferencias en cuanto a la actividad fetal y la tasa de variabilidad fetal, porque la dexametasona causa una disminución transitoria de la tasa de variabilidad, movimientos fetales y respiración fetal (13).

Teóricamente no hay desventaja al cambiar de uno a otro régimen (13). Sin embargo hay que recordar que la posología recomendada anteriormente está basada en las características farmacocinéticas

de cada uno. De este modo **no es aplicable utilizar la dexametasona en dos dosis de 12 mg, ni tampoco utilizar la betametasona en cuatro dosis de 6 mg**. Estas diferencias se han investigado y actualmente existe poca información para juzgar el uso de uno con respecto al otro. El NIH (19) en el panel de consenso del 2000, no encontró suficiente evidencia científica que soporte la recomendación del uso de la betametasona de forma preferente a la dexametasona (4). **El uso de esquemas incompletos** de TCA ha demostrado ser beneficiosa en la reducción de HIV, y mortalidad neo natal (10). También se ha demostrado que la dexametasona tiene un efecto antiemético posoperatorio (12) que puede ser de beneficio en las pacientes que están completando el esquema y son llevadas a sala de operaciones por ejemplo a una cesárea. Se debe tener presente que la presencia de corioamnioitis es una contraindicación para el uso de los corticosteroides (13), así como la tuberculosis y la porfiria (15).

Utilidad de las dosis repetidas de TCA (de rescate):

Hay estudios que describen la utilidad de las dosis de rescate para reducir la frecuencia de SOR (1, 8, 25). El panel de consenso del 2000 (19) sugiere un posible beneficio en la disminución de la severidad del SOR cuando se usan dosis repetidas de TCA. También sugieren efectos deletéreos a nivel de mielinización cerebral, crecimiento pulmonar y función del eje

hipotálamo-hipófisis-adrenal; y a nivel materno aumento en la tasa de infección y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se ha descrito una disminución de la circunferencia cefálica (1), disminución del peso fetal al nacer (24) e incremento en las tasas de infección neo natal y materno (como la endometritis (1)) con los cursos repetidos de TCA (18, 19). También un metaanálisis en el 2002 (8) determinó que con los cursos repetidos de TCA existe una disminución de la incidencia de SOR, sin embargo, un aumento concomitante en la mortalidad neonatal. Por lo que recomiendan:

- Que todos los fetos entre 24 y 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro utilicen la TCA
- Si el riesgo persiste, el siguiente curso debe de ser dado 2 semanas después
- No se deben de dar más de 2 cursos de TCA

Pero hay que recordar que las dosis repetidas de corticoesteroides se recomiendan sean utilizadas únicamente para efectos de estudios (4, 19).

Riesgos de la administración antenatal de corticoesteroides:

- La dosificación utilizada para maduración fetal tiene pocos efectos adversos

Riesgos de la madre

- Edema pulmonar cuando se usa TCA en conjunto con agentes tocolíticos (5).

- Infección cuando se usa TCA en RPM en especial luego de 32 semanas (4).
- Puede tener compromiso del control diabético en mujeres embarazadas con diabetes (insulino-dependiente) tipo I o diabetes gestacional (5).
- Puede afectarse la investigación de OM gestacional (5).

Riesgos para el recién nacido

- Infección.
- Supresión suprarrenal (5).

Uso de Corticoesteroides antenales en circunstancias especiales:

Ruptura prematura de membranas de pretérmino (RPMP):

la información en esta circunstancia es controversial, pero hay estudios que recomiendan su uso en embarazos de menos de 30-32 semanas con RPM sin aumento del riesgo de corioamnionitis (13).

Hipertensión: hay información insuficiente para acceder la efectividad de TCA en situaciones de Alto riesgo y en ausencia de efectos adversos, se debe de considerar de forma razonable el uso de TCA (13).

Embarazo múltiple: se recomienda realizar el tratamiento como si se tratara de un producto único hasta que se realicen más estudios (13). Estudios han demostrado que el uso profiláctico de TCA no ha demostrado efectos en el riesgo de SOR en pretérminos de gemelares; por lo que su

uso puede exponer a los neonatos a un tratamiento innecesario que afecta adversamente el crecimiento (17).

Restricción del crecimiento intrauterino: se ha observado que los beneficios parecen sobrepasar los posibles efectos adversos por ejemplo: mejora el porcentaje de supervivencia sin discapacidad (23) se recomienda realizar el tratamiento como si se tratara de un producto con crecimiento adecuado, hasta que se realicen más estudios (13).

CONCLUSIONES

El uso de esteroides antenatales, la utilización de surfactante y el uso de nuevas estrategias de ventilación han dado un nuevo soporte a la neonatología en la atención de niños de pretérmino (13). La TCA es efectiva para reducir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio (SOR), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante en partos de pretérmino entre 24 y 34 semanas (2, 5, 6, 13, 14, 20). La TCA es efectiva para disminuir la mortalidad perinatal entre las 24 y 34 semanas (13, 15, 18). Se debe de utilizar la TCA en toda paciente con embarazo de 24 a 34 semanas que está en riesgo de parto pretérmino dentro de los siguientes 7 días (4, 13). Existen diferencias entre la farmacocinética y la farmacodinamia de la dexametasona y la betametasona que hacen que su posología difiera (4, 6, 13).

La decisión del uso de TCA no debe de ser alterada por la disponibilidad de terapia surfactante, su uso adicional confiere un efecto aditivo en cuanto a los beneficios a nivel respiratorio de la TCA (5, 19). La TCA se debe de administrar a pesar que se espere que el parto pretérmino ocurra antes de la segunda dosis de TCA (10,20). Se recomienda el uso de TCA en pacientes con RPM entre las 24 y 32 semanas de gestación (4, 13). Se debe de utilizar la TCA en pacientes con RCIU o embarazo gemelar como de igual forma como si se tratase de un producto con peso normal o único (13, 17, 23). Los cursos repetidos de TCA así como la dosis de rescate deben ser reservadas para pacientes que se encuentren enroladas estudios clínicos (1, 4, 19, 25, 26). Existe evidencia para considerar que las dosis de rescate (refuerzos) pueden alterar la mielinización del SNC, disminución del peso al nacer y disminución de la circunferencia cefálica (11). El uso de la TCA no debe de modificarse por diferencias de raza (20).

Agradecimiento especial al Dr. Carlos Castro Echeverri, Jefe de Clínica Servicio de Obstetricia. Hospital México por su apoyo para la realización del presente artículo.

RESUMEN

La incidencia de partos de pretérmino se estima en 7 a 10 % del total de nacidos vivos. Desde la ob-

servaciones de Liggins en los 70's, en donde la incidencia de enfermedad de membrana hialina disminuye en los corderos de pretérmino, que fueron expuestos en útero a corticoesteroides, varios estudios han documentado que el uso de terapia corticoesteroide antenatal en embarazos en riesgo de parto pretérmino han reducido significativamente la incidencia del síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, la hemorragia intraventricular y por consiguiente la mortalidad neonatal. El presente artículo trata de discutir ¿cuándo, cómo y dónde utilizar los corticoides para el parto de pretérmino?

BIBLIOGRAFÍA

Abbasi S., Hirseh D. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-9.

ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation Num 147, Dec 1994

ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation Num 210, Oct 1998

ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation Num 276, May 2002

Anyagbunam G. Adetona A. Use of prenatal corticoids for the fetal maturation in the preterm infant. *American Family Physician* 1997;56.

Baud O Foix-L'Helias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*.1999;341:1190-1196

Burrow G., Duffy T. *Medical Complications during pregnancy*. 5 th ed. WB Saunders. USA 1999

Caughey A., Parer I. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: A decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1221-9

Crowley P, Chalmers I. Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from the controlled trials. *Br J Obstet Gyna-*

col 1990;97:11-25

Elimian A. Antenatal corticosteroids: Are incomplete courses beneficial. *Obstet Gynecol* 2003; 102:352-5

French NP, Hagan R, Evans SF, et al. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*.1999;180: 114-121

Fujii Y. Dexametasona [or the prevention of nausea and vomiting after dilatation and curettage: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2002;99:58-62

Gabbe S. Antenatal corticosteroid therapy *Clinical Obstetrics and Gynecology*. Num 1, vol 46 March 2003

Gabbe S. *Obstetrics normal and Problem Pregnancies* 4th ed. Churchill-Livinstone USA 2002

Guidelines on line Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. Royal College of Obstetrics and Gynaecology Mar 2002

Mauldin I. Newman R. Seminars in perinatology. Current concepts in the management of preterm labor. *Preterm Birth Risk Assessment*. Aug 2001;25:215

Murphy D., Caukwell S. Cohort study of the neonatal outcome of twin pregnancies that were treated with prophylactic or rescue antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:483-8

Murphy K., Aghajafari F., Hannah M. Seminars in perinatology. Current concepts in the management of preterm labor. Antenatal corticosteroid for preterm birth. Aug 2001;25:341-347

NIH Consensus Development Conference Statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. August 2000

NIH Consensus Development Conference Statement. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Feb 28 Mar 2, 1994.

Norwitz E. Robinson I. Seminars in perinatology. Current concepts in the management of preterm labor. A systematic approach to the management of preterm labor. Aug 2001;25:223

Robinson J. Regan I. The epidemiology of preterm labor. *Seminars in Perinatology* Vol 25, No 4 (Aug) 2001:204-214

Shea A. Wolf H. et al Effects of antenatal corticosteroids administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001;97:954-60

Tropé L., Jones P. et al Does antenatal corticosteroids therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002;99: 101-8

Vernillion S., Bland M. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betametasone after an initial single course. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1086-9

Walfish A., Hallak M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491-7