
CURSOS SIMPLES Vs MULTIPLES DE CORTICOIDES PARA LA MADURACION PULMONAR FETAL EN AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

Evelin Eliana Borrelli, Fabiana Elisabeth Corrales, María Laura Fernández Rovira
Dr. Jorge Kundycki

Resumen

Objetivos: esta revisión bibliográfica busca esclarecer cual de las estrategias con corticoides para la maduración pulmonar fetal en embarazadas con amenaza de parto pretérmino, es más segura y eficaz, teniendo en cuenta la semana de gestación en la que se aplican y la efectividad en cuanto al desarrollo en el recién nacido del síndrome de distress respiratorio y de la mortalidad neonatal.

Materiales y métodos: en este trabajo se analizaron artículos originales a través de la búsqueda en base de datos de MEDLINE, EMBASE, en los registros de estudios clínicos del grupo Cochrane y en diversas revistas de validez científica.

Palabras claves: corticoides, amenaza de parto pretérmino, embarazo, maduración pulmonar.

Conclusiones: a través del análisis de los resultados observados se puede recomendar, en forma segura, el uso de cursos simples de corticoides y, también, la estrategia de hasta dos cursos, separados por dos semanas, entre las 24 y 34 semanas de gestación.

Otras estrategias no se consideran seguras por los posibles efectos deletéreos sobre el desarrollo neurológico y los pobres beneficios, según la evidencia hasta el momento.

Abstract

Objective: To determine which of the corticoids strategies for fetal lung maturation on pregnancies with risk of preterm birth is the safest and the most efficacious, according with gestational week of application and effectiveness in development of on respiratory distress syndrome (RDS) on newborn and neonatal mortality.

Materials and Methods: in this article are analyzed originals articles trough the finding on data base of MEDLINE, EMBASE, registers of clinics trials of Cochrane group and diverser magazines with scientific validity.

Conclusions: trough the analisses of observeted results it could be recommended with safety, the risk of simple courses of corticosteroids and also the strategies with two courses only, the second course two weeks later, between 24 and 34 weeks gestation. Other strategies are not considered safeties because of the deleterious effects possible and poor benefits according the evidence to this moment.

INTRODUCCION

Los neonatos prematuros están expuestos a un alto riesgo de enfermedad pulmonar neonatal y a sus secuelas. Mientras más prematuro sean, mayores serán los riesgos.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR), es la causa principal de la morbimortalidad neonatal temprana y aumenta significativamente los altos costos de los cuidados intensivos neonatales. Los que sobreviven las primeras semanas, presentan riesgo de discapacidad neurológica a largo plazo. Un ciclo único de corticoesteroides reduce este riesgo.

Otros efectos beneficiosos incluyen reducción de la mortalidad, reducción del riesgo de hemorragia intraventricular y menor necesidad de terapia surfactante. Los corticoesteroides prenatales aumentan los beneficios de la terapia surfactante postnatal y reducen la necesidad de terapia de apoyo de la presión arterial.

Se ha demostrado la reducción en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria para neonatos nacidos entre las 48 horas y los siete días posteriores al tratamiento, lo cual se puede prolongar. Por lo

cual se puede prolongar. Por lo tanto, puede resultar beneficioso repetir la dosis de corticoesteroides prenatales a mujeres que siguen en riesgo de parto prematuro pasado dicho intervalo.

Los estudios en animales también han sugerido que la repetición del tratamiento con corticoesteroides prenatales puede ser más efectiva que un tratamiento único para reducir el riesgo del SDR. En fetos ovinos hay una mejoría en la función pulmonar dependiente de la dosis, con la administración de dosis repetidas de betametasona. En neonatos humanos también se ha observado una mejoría en las respuestas cardiovasculares en partos prematuros. Sin embargo, estos beneficios potenciales de tratamiento repetido pueden equilibrarse por el incremento en los riesgos maternos, tales como la infección y supresión de la función hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Además, a partir de ciertos informes experimentales han surgido inquietudes sobre el uso de dosis repetidas de corticoesteroides prenatales a causa de las reacciones adversas para los hijos: se sabe que inhiben el desarrollo de

células y la replicación del ADN. Los estudios en animales pequeños y grandes demuestran que los esteroides exógenos inhiben el crecimiento fetal y aumentan la presión arterial del feto. Sin embargo, otros estudios en humanos no observaron diferencias significativas en el crecimiento intrauterino y de la infancia temprana.

Experimentos con animales han demostrado que las dosis repetidas de esteroides pueden tener efectos perjudiciales sobre la mielinización neuronal; el desarrollo del tabique alveolar, dejándolo "enfisematoso", y la función hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. En los humanos, se han suscitado preocupaciones similares a partir de estudios de cohorte no aleatorizados, con reacciones adversas después de dosis repetidas de esteroides sobre el riesgo de infección neonatal, la función del eje hipofisario-suprarrenal fetal y el comportamiento en la niñez. Otro resultado adverso potencial a largo plazo es la posibilidad de que las dosis únicas o repetidas podrían producir alteraciones cardiovasculares en el feto y conducir a la hipertensión en el adulto, y a la resistencia a la insulina⁽¹⁾.

El objetivo del presente trabajo es determinar cual de las estrategias con glucocorticoides para la maduración pulmonar fetal para embarazadas en riesgo de parto pretérmino es más segura y eficaz teniendo en cuenta la semana de gestación en la que se aplica y la efectividad en cuanto al desarrollo en el recién nacido del SDR y de la mortalidad neonatal.

DESARROLLO

Modo de Acción de los Corticoides

Los glucocorticoides administrados durante el embarazo se unen a las proteínas transportadoras en la circulación materna, dándose una distribución entre ésta y la fetal, que es compleja e involucra un equilibrio entre las formas libre y unida. La betametasona y la dexametasona se unen menos que el cortisol a las globulinas y además la enzima 11 Beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa, presente en la placenta y que tiene la función de limitar el acceso de los esteroides maternos al feto inactivándolos, tiene poca afinidad por éstas. Solamente la forma libre ingresa a la célula y se une a un receptor específico. Este complejo glucocorticoide-receptor activado se une a los elementos de respuesta localizados a lo largo del genoma, luego de lo cual se incrementa la transcripción de genes específicos y el ARN mensajero resultante es transcrito en proteínas específicas.

La presencia o ausencia de estos receptores determina que un tejido en particular responda o no al estímulo del esteroide.

El aumento en la velocidad de transcripción se inicia aproximadamente una hora después de la administración del esteroide y el máximo de incremento en el contenido de ARNm y proteínas se da entre 24 y 48 horas respectivamente. Esto explica por qué el beneficio es máximo si el parto se da después de 48 horas de la primera dosis de esteroide. Los regímenes recomendados usualmente conllevan una ocupación aproximada del 75% de los receptores disponibles, lo que produce una respuesta fetal en los órganos blancos cerca del máximo y por lo tanto no se justifican dosis más altas o más frecuentes.

Los esteroides causan citodiferenciación y cambios precoces en las proteínas responsables del desarrollo en por lo menos doce tejidos diferentes. Aceleran el ritmo de maduración sin alterar la secuencia. Tienen efecto en el hígado, sistema gastrointestinal, páncreas, piel, riñón y cerebro.

En el pulmón tienen un doble efecto, pues no sólo aumentan el surfactante sino que producen cambios estructurales tanto en las células epiteliales de la vía aérea como en los fibroblastos. Parece que estos cambios no revierten una vez ha pasado el tiempo de acción del esteroide, y esto podría explicar que el efecto protector persista, aunque en menor grado, mas allá de los siete días.

Los efectos de los glucocorticoides en el pulmón en desarrollo son:

- Incrementan el surfactante alveolar y tisular.
- Aumentan la distensibilidad y el volumen pulmonar máximo.
- Disminuyen la permeabilidad vascular.
- Aumentan el aclaramiento del líquido del pulmón.
- Aumentan la respuesta al surfactante⁽²⁾.

Dosis y Formas de Administración

Se recomiendan para la utilización de corticoides los siguientes principios y dosis:

1. *Betametasona* 2 dosis, de 12 mg, por vía intramuscular separadas por 24 horas
2. *Dexametasona* 6 mg intramuscular, cada 12 horas (4 dosis)
3. *Hidrocortisona* 500 mg endovenoso cada 12 horas (4 dosis)⁽³⁾

Estrategias de Administración

Estas formulaciones pueden ser administradas según diferentes estrategias, estas son:

1. Cursos Simples.
2. Cursos Semanales.
3. Cursos cada 2 semanas.
4. Cursos cada 2 semanas, hasta dos dosis.

5. Cursos cada 2 semanas, pero sin tercera dosis luego de las 30 semanas, ni segunda dosis después de las 32 semanas.

Según estadísticas de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de California, se observan alrededor de 3,96 millones de nacimientos anuales, 138.000 podrían presentar amenaza de parto prematuro, con 91.915 nacimientos entre las semanas 24 y 34 de gestación, y de éstos 17.809, antes de las 28 semanas. Si todas las pacientes con riesgo de parto pretérmino fueran tratadas con cursos simples de betametasona, habrían 30.232 casos de Síndrome de Distress Respiratorio (SDR) con 4.032 muertes neonatales. Con el régimen de múltiples cursos, habrían entre 23.789 (estrategia 2) y 28.366 (estrategia 5) casos de SDR y entre 4.032 (estrategia 4) y 4.308 (estrategia 2) muertes neonatales. (Tabla 1)

Tabla 1

Resultados	Estrategia 1	Estrategia 2	Estrategia 3	Estrategia 4	Estrategia 5
SDR	30.232	23.789	27.917	28.043	28.366
MN	4.032	4.308	4.067	4.032	4.048

SDR síndrome de distress respiratorio – MN muertes neonatales

Se ha observado que utilizando la estrategia 4 se logra disminuir el número de casos de SDR sin modificar la mortalidad neonatal.^(4, 5) Además, existe evidencia creciente de aumento en las consecuencias adversas del uso de cursos repetidos.⁽⁶⁾

Probables Efectos Aversos

La terapia con corticoides si bien es efectiva en la reducción de complicaciones respiratorias, puede tener influencia sobre el desarrollo neurológico. La exposición a dosis excesivas de glucocorticoides pueden tener efectos a largo plazo en la función neuroendocrina y en la conducta, modificando los sistemas de neurotransmisores y la maquinaria transcripcional. Estos efectos están relacionados a cambios en la maquinaria de feed back de corticoides centrales después del nacimiento. La manipulación de corticoides puede llevar a la modificación del comportamiento relacionado al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y al cerebro; así como altera la regulación de otros sistemas endocrinos.

El hipocampo es particularmente sensible durante el desarrollo. Éste tiene complejas funciones que incluyen la cognición, comportamiento, memoria, coordinación de la actividad autonómica y regulación de varios sistemas endocrinos, lo cual tendrá profundos impactos en la vida adulta postnatal.

En humanos la elevada concentración de corticoides, por aumento del tono del eje HHA, se ha asociado a un aumento de la concen-

tración de colesterol, de los casos de aterosclerosis, de la incidencia de diabetes, inmunosupresión y alteración del desarrollo cognitivo.^(7,8, 9)

Por otro lado, en ovejas se observó un retraso en la maduración de astrositos, retraso en la mielinización y en las uniones entre células musculares de los capilares.^(10, 11)

En ovejas, el uso de tratamientos repetidos, retrasa el crecimiento intrauterino, pero no afecta la función pulmonar⁽¹⁾. En humanos, se ha estudiado el impacto sobre el crecimiento intrauterino y el crecimiento en los primeros años de la infancia (hasta los 4 años) en niños expuestos a glucocorticoides, entre las semanas 26 a 28, en los que no se observaron diferencias significativas de las medidas antropométricas (peso, perímetro cefálico y talla) con el grupo control.^(12, 13)

En estudios de cohortes de embarazadas entre las semanas 28 a 34, que fueron separadas en dos grupos, uno de los cuales recibió corticoides en dosis simples y el otro recibió además, dosis de rescate, se observó que la efectividad de ésta última se asocia a una reducción de SDR sin aumento aparente de infecciones perinatales.⁽¹⁴⁾

En una revisión que incluyó 13 ensayos con más de 4.600 mujeres los cuales usaron una combinación de TRH y corticosteroides prenatales en el grupo experimental. Se vio que la administración antenatal de TRH no reduce la gravedad de la enfermedad neonatal, aumenta los riesgos del lactante de requerir asistencia respiratoria y cuidados intensivos, y tiene efectos secundarios maternos, como ser: náuseas, vómitos, mareos, urgencia miccional, rubor facial y ascenso de la tensión arterial.⁽¹⁵⁾

CONCLUSION

Los estudios de seguimiento a largo plazo de neonatos sometidos a dosis repetidas de corticoides prenatales hasta la fecha son limitados y contradictorios. Se recomienda hasta el momento lo siguiente: que todos los fetos entre la semana 24 y 34 en riesgo de parto pretérmino deben recibir un primer curso, si persiste el riesgo, el siguiente curso debería realizarse dos semanas más tarde, y no se deberían dar más de dos cursos.

En cuanto a la administración de hormona liberadora de tirotrófina junto a corticoides, no se la recomienda ya que no mejora los resultados en el recién nacido y puede causar efectos secundarios tanto en éste como en la madre.

Se esperan estudios aleatorios controlados y randomizados sobre los efectos a largo plazo, principalmente a nivel neurológico, ya que solo se han visto resultados en animales.

BIBLIOGRAFIA

1. Crowther CA, Harding J. Dosis repetidas de corticoesteroides prenatales administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro para la prevención de enfermedades respiratorias neonatales. La Biblioteca Cochrane Plus: Revisión Cochrane traducida [en línea]. 2005 [Fecha de acceso 2 de octubre de 2005] Número 3. Oxford: URL disponible en: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003935/frame.html>
2. Vélez GA. Esteroides antenatales para maduración pulmonar. ¿Curso único o cursos múltiples? una pregunta aún vigente. Rev Colomb Obstet Ginecol 2004 vol. 55 (no.4): 308-314
3. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Uso de corticosteroides para la prevención de Síndrome de Distress Respiratorio. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia Consenso Argentino. 2004.
4. Aaon B, Caughey, Julian T. Parer. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: A decision analysis. Am J of Obstet Gynecol June 2002, 186(6):1221-1229.
5. Walfish A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risk and benefits. Obstet Gynecol. 2001. 98(3):491-7.
6. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L y col. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomised controlled trial. JAMA. 2001. 286(13):1581-7.
7. Matthews SG, Owen D, Kalabis G y col. Fetal glucocorticoid exposure and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function after birth. Endocr Res 2004. 30(4):827-36.
8. Stephen G. Matthews. Antenatal Glucocorticoids and Programming of the Developing CNS. Pediatric Research 2000. 47:291-300.
9. Lamer P. Current controversies surrounding the use of repeated courses of antenatal steroids. Neonatal Care 2002. 2(6):290-300
10. Huang WL, Harper CG, Evans SF, Newnhan JP, Dunlop SA. Repeated prenatal corticosteroid administration delays astrocyte and capillary tight junction maturation in fetal sheep. Int Dev Neurosci 2001. 19(5):487-93.
11. Huang WL, Harper CG, Evans SF, Newnhan JP, Dunlop SA. Repeated prenatal corticosteroids administration delays myelination of the corpus callosum in fetal sheep. Int J Dev Neurosci 2001. 19(4):415-25.
12. Hasbargen U, Dadze AK, Reber Dy col. et al; Effect of repetitive prenatal corticosteroid medication on intrauterine growth and growth in early childhood; Gynakol Geburtshilfliche Rundsch; 2000; 40(3-4):130-3.
13. Dirnberger DR, Yoder BA, Gordon MC. Single versus repeated-course antenatal corticosteroids: outcomes in singleton and multiple-gestation pregnancies. J Perinatol. 2001. 18(5):267-7.
14. Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course; Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 1086-9
15. Crowther CA, Alfirevic Z, Haslam RR. Hormona liberadora de tirotrófina añadida al tratamiento con corticosteroides en mujeres con riesgo de parto prematuro para prevenir la enfermedad respiratoria neonatal. La Biblioteca Cochrane Plus: Revisión Cochrane traducida [en línea] 2005 [fecha de acceso 2 de octubre de 2005] Número 3. URL disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab000019-ES.htm>