

# USO DE CORTICOSTEROIDES PARA LA PREVENCIÓN DE SÍNDROME DE DISTRESS RESPIRATORIO

**Coordinador:** Dr. Enrique Gadow.

**Comité de Expertos:** Dres. Mario Palermo – Ricardo Rizzi - Guillermo Carroli

**Secretario:** Dr. Javier Schvartzaman

La tasa de parto pretérmino varía entre el 6 y el 15 % de todos los nacimientos. El síndrome de distress respiratorio (SDR) produce una mortalidad y morbilidad significativa, afectando al 40 o 50% de los recién nacidos antes de las 32 semanas. Existe evidencia científica desde el año 1972, que la administración de corticoides reduce la incidencia de distress respiratorio.

## **DEFINICIÓN**

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen el parto pretérmino o prematuro al que se produce entre las semanas 22 y 37 de gestación, es decir, entre 154 y 258 días. Las 22 semanas completas de gestación equivalen a fetos con 500g de peso.

El trabajo de parto de pretérmino se define por la presencia de contracciones uterinas regulares después de las 20 semanas o antes de las 37 semanas de gestación, acompañadas de modificaciones cervicales. Cuando la dilatación cervical supera los 4 cm se inicia el trabajo de parto pretérmino franco.

### **1- Efectividad de la terapia con corticoides:**

Los obstetras deben recomendar tratamiento con corticoides a toda mujer con riesgo de parto pretérmino debido a que esa terapia está asociada a una significativa reducción del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), muerte neonatal y hemorragia intraventricular neonatal. El nivel de recomendación de aplicación es A (respaldada por estudios clínicos aleatorizados de buena calidad metodológica) basada en 18 trials cuyo meta-análisis (Crowley, P) demostró una reducción del 64 % en recién nacidos de pretérmino antes de las 34 semanas.

Se requiere tratar 5 pacientes para poder evitar 1 caso de SDR ( antes de las 31 semanas).

#### **1.1. Uso de dosis múltiples de corticoides y los beneficios para disminuir la morbimortalidad del recién nacido de pretérmino.**

El uso de dosis múltiples no debe ser utilizado debido a la falta de evidencia que muestre un efecto beneficioso. Los obstetras solo debieran considerar este tratamiento de múltiples dosis para enrolar las pacientes en estudios clínicos aleatorizados.

En este punto se puede decir que hay estudios que sugieren efectos adversos en relación al crecimiento y desarrollo neurológico fetal con la utilización de dosis múltiples de corticoides, sin mostrar mayores beneficios en relación a la morbimortalidad perinatal

Debido a que la evidencia que sostiene la utilización de dosis múltiples es limitada, hasta que no concluya el estudio MACS (Múltiple Antenatal Corticoesteroids Study) que compara dosis única contra dosis múltiple de corticoides la utilización de dosis múltiples de corticoides así como los repiques deberían ser reservados para pacientes que se encuentran participando en trabajos de investigación. (Múltiple courses of antenatal corticoesteroids: A systematic review and meta –analysis. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1073-80).

El trabajo presentado en el ultimo SMFM (Wapner RJ for the NICHD MFMU Network), encontró una mejora en los resultados secundarios (parámetros funcionales respiratorios) pero no en los resultados primarios (mortalidad y morbilidad severa). Debido a que se encontró una disminución significativa del peso fetal en el grupo de dosis múltiples el estudio fue detenido antes de lograr el tamaño muestral definitivo. Esto ha generado críticas en la comunidad científica ya que continuar el trabajo hubiera arrojado datos mas significativos y el daño

potencial fue cuestionado por algunos investigadores. Pero demostró que especialmente el grupo expuesto a 4 dosis tenía menor peso neonatal que el grupo placebo.

Las organizaciones y servicios del cuidado de salud debieran tener políticas y protocolos para el tratamiento prenatal con corticoides debido a la disminución del costo y la duración del cuidado intensivo neonatal (Nivel de recomendación B)

### **1.2. Uso en gestación múltiple**

El uso de corticoides en forma preventiva en el embarazo múltiple es recomendado aunque no haya una significativa reducción en la incidencia de SDR. Esto sería una recomendación de expertos sin evidencia científica que lo demuestre. Una cohorte de 1038 neonatos gemelares que nacieron entre 1990 y 1996 demostró que el uso profiláctico de corticosteroides cada 2 semanas desde las 24 a las 32 semanas no estuvo asociado a una significativa reducción del SDR (OR: 0.7; IC95%: 0.2 – 2.0). Además hubo una reducción significativa del peso fetal de 129 gramos (IC: 95%: -218 a - 33 grs).

### **1.3. Seguridad**

El uso de corticosteroides prenatal como dosis única no pareciera estar asociado a ningún efecto adverso materno o fetal ( Nivel de recomendación A).

### **2. Uso en pacientes diabéticas:**

El uso de esteroides en gestaciones complicadas por diabetes mellitus es recomendado aunque no haya sido demostrada una significativa reducción del SDR. Es indispensable un estricto y adecuado control.

### **3. Determinación del mejor intervalo de dosis**

El intervalo óptimo entre el tratamiento y el parto, para la administración prenatal de corticoides debe ser mayor a 24 horas y menor a siete días después de la aplicación. (Nivel de recomendación **A**).

Respecto al tema que se plantea, desde cuando y hasta cuando se deben utilizar los corticoides. El consenso actual es que pueden utilizarse desde las 24 semanas en adelante y hasta la semana 34 y por el momento como única dosis en el momento que se presente la situación de riesgo de parto prematuro.(ACOG Practice Bulletin N° 43: Management of Preterm Labor).

Lo que se debería consensuar en situaciones en las que se administra una única dosis tempranamente en el embarazo por ejemplo a la semana 26 y hay una nueva situación de riesgo para un parto prematuro en la semana 31, si es pertinente en esa situación particular realizar una nueva dosis de corticoides, dado que el efecto máximo de los mismos es a la semana y puede persistir hasta dos semanas. Ninguna recomendación actual avala esto. Opiniones de expertos (Lockwood) han mencionado que se podría justificar hasta la semana 28.

### **4. Indicaciones para la terapia prenatal con corticoides**

El esfuerzo terapéutico debiera ser realizado entre las 24 y 34 semanas de gestación que presenten:

- amenaza de parto pretérmino
- hemorragia anteparto
- ruptura prematura de membranas
- cualquier condición que requiera un parto pretérmino electivo

Nivel de recomendación: **A**

### **5. Contraindicaciones y precauciones:**

La terapia con corticoides está contraindicada si la mujer sufre alguna infección sistémica incluyendo tuberculosis. Debería además ser usado con cuidado ante la sospecha de corioamnionitis

## **6. Dosis y ruta de administración:**

Betametasona es el esteroide de elección que incrementa la maduración pulmonar. La terapia recomendada abarca dos dosis de betametasona de 12 mg aplicados por vía intramuscular separadas por 24 horas.

También se puede utilizar Dexametasona 6 mg IM cada 12 hs ( cuatro dosis). En el caso que no se cuente con la disponibilidad de Betametasona o Dexametasona, se puede utilizar Hidrocortisona 500 mg IV cada 12 hs (cuatro dosis).

( ACOG Committee on Obstetric Practice Number 210, October 1998 Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation).

( NIH Consensus Statement EFFECT of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes 1994 Feb 28 – Mar 2; 12 (2): 1- 24)

## **7. Efectividad de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH)**

El uso de TRH no está recomendado para su uso, ya sea solo o en combinación con los corticoides.

## **8. Consenso sobre el uso de drogas tocolíticas**

En el trabajo de parto prematuro es razonable no usar drogas tocolíticas hasta que exista evidencia que mejoren los resultados. Sin embargo los obstetras deben considerar que el uso de las mismas podría prolongar unos pocos días la duración del embarazo lo cual permitiría completar el tratamiento con corticoides para la maduración pulmonar ( una dosis) La ritodrina no parece ser la mejor elección. El atosiban y la nifedipina parecieran tener la misma efectividad presentando menores efectos indeseables. (Nivel de recomendación: **A**)

El consenso actual sobre el uso de la uteroinhibición es que solo debe ser tratado el episodio agudo de Amenaza de Parto Prematuro por vía EV por 48hs (o con indometacina rectal u oral) con el único objetivo de ganar de 2 a 7 días de gestación para que los corticoides hagan efecto, luego de esto no hay sustento científico para mantener la uteroinhibición a largo plazo y tampoco repetir una nueva uteroinhibición si se volviese a repetir un nuevo episodio de Amenaza de Parto Prematuro, dado que no hay beneficios con respecto a la edad gestacional o peso al nacer.(ACOG Practice Bulletin Nº 43 Management of Preterm Labor) ( Reassessing the value of maintenance tocolysis in preterm labor By Luis Sánchez-Ramos,MD, and Anderw M. Kaunitz,MD. July 2001 Contemporary OB/GYN P. 45-66.

(Should maintenance tocolytics play a role in the prevention of preterm birth? By David C. Streitman,MD, Steve N. Caritis,MD and Barbara V.Parilla,MD. November 2001 Contemporary OB/GYN P. 45-59). El ACOG también menciona que los tocolíticos se pueden utilizar para postergar el nacimiento hasta llegar a un centro de atención terciaria.

## **GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA**

### **Grados de recomendación:**

- A. Requiere de al menos un estudio clínico aleatorizado de buena calidad y consistencia dirigido hacia una recomendación específica (Nivel de evidencia Ia o Ib)
- B. Requiere evidencia obtenida desde estudios clínicos controlados pero no aleatorizados (Nivel de evidencia Ia, Ib, III)
- C. Requiere evidencia obtenida de comités de expertos, opiniones clínicas o experiencias de autoridades respetadas. Indican una ausencia de estudios de buena calidad (Nivel de evidencia IV)

### **Niveles de evidencia:**

Ia: Evidencia obtenida desde meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados Ib: Evidencia obtenida desde al menos un estudio clínico aleatorizado.

Ila: Evidencia obtenida desde al menos un estudio bien diseñado controlado sin aleatorización.

IIb Evidencia obtenida de al menos un estudio de otro tipo bien diseñado cuasi-experimental.

III Evidencia obtenida desde un bien diseñado estudio descriptivo no experimental.

IV Evidencia obtenidas de estudios comparativos o de correlación.

### **Identificación y evaluación de la evidencia**

The Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Controlled Trials Register Issue 4, 2002, were searched for relevant RCTs, systematic reviews and meta-analyses. The electronic databases Medline (1996–2002) and Embase (1996–2002) were searched for further studies published since the last revision of the guideline in December 1999. The principle MeSH terms used were 'steroids,' 'premature labour,' 'premature fetus' and 'membrane rupture'.

The internet databases, National Guidelines Clearing House, National Electronic Library for Health, OMNI, eguidelines, TRIP database and Health Evidence Bulletins Wales, were searched for national and international guidelines.

The definitions of types of evidence used in this guideline originate from the US Agency for Health Care Research and Quality. Where possible, recommendations are based on, and explicitly linked to, the evidence that supports them. Areas lacking evidence are highlighted and annotated as 'Good practice points'.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

#### **"ANTENATAL CORTICOSTEROIDS TO PREVENT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME"**

(Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an initial single course. Stephen T. Vermillon, MD, Mark L. Bland, MD, and David E. Soper, MD. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1086-9)

\*Ikegami M, Jobe AH, Newnham J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterms lambs. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:178-84

\*Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive glucocorticoid exposure reduce fetal growth in sheep. Am J Obstet Gynecol 1998;178:880-5

\*Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. Pediatr Res 2000;47:291-300.

\*Esplin MS, Fausett MB, Smith S, Oshiro BT, Porter TF, Branch DW, et al. Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long term psychomotor development in children with birth weights <math>\leq 1500</math> grams. Am J obstet gynecol 2000;182:S24 (abstract).

\*Rotmensch S, Vishne TH, Reece EA, Linder N, Celentano C, Glezerman M et al. Long term outcomes of infants exposed to multiple courses of betamethasone in utero. Am J Obstet Gynecol 1999;180:S98 (abstract)

\*MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6 year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. Pediatrics 1982;70:99-105.

\*Effects of antenatal dexamethasone administration in the infants: lon term followp up. Collaborative Group on Antenatal Steroids Therapy. J Pediatr 1984;104:259-67.

\*Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, HoeksJ. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10 to 12 year follow-up. *Pediatr* 1990;86:65-70.

\*Dessens AB, Smolders-de Haas H, Koppe JG. Twenty – year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105:e77.