

Glucocorticoides prenatales. Documento Uruguayo de Consenso

Prenatal glucocorticoids. Uruguayan Consensus Document

Glicocorticóides pré-natais. Documento Uruguai 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.

Clínica Ginecotocológica A. Clínica Ginecotocológica C. Depto. Neonatología. Hospital de la Mujer. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Clínica Ginecotocológica B. Depto. Farmacología y Terapéutica. Depto. Neonatología. Hospital de Clínicas.

Facultad de Medicina. UDELAR

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 morbimortalidad 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 morbimortalidad de los pretérminos.

Los pretérminos tardíos representan el mayor número de pretérminos nacidos, su morbimortalidad 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, por ejemplo 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 sobrevida 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 ge-

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 [*] .

Figura 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación SIGN.

nerales 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 de 2016 y mayo de 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 a su difusión.

Este documento se actualizará cada tres años.

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 siete 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 interactuar 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 interactuar 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 solo 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 receptores glucocorticoides y mineralocorticoides. Betametasona y dexametasona no tienen afinidad por los receptores mineralocorticoides, por lo 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 de 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 siete días posadministración (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 lo tanto no se justifican 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 duración 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 pla-

centaria 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 hidroxí dehidrogenasa. 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 hipercortisolismo 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, corioamionitis o sepsis puerperal. Tras la administración de los corticoides pueden darse efectos transitorios como hiperglucemia hasta el quinto 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 ha descrito disminución del peso al nacer (MD-75,79 g, IC 95% -117,63 -33,96) y del perímetro cefálico, supresión adrenal y retraso psicomotor^(16,18,19).

Evidencia del uso de los glucocorticoides prenatales

Una revisión Cochrane del año 2006, que evaluó los beneficios de los glucocorticoides (GCC) 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: entre las 24 y 34 semanas de edad gestacional frente al riesgo de nacimiento en los próximos siete días se recomienda el uso de glucocorticoides. Grado de recomendación A.

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

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

Escenarios clínicos

1. 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 los cuidados neonatales, la edad de periviabilidad 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 1,1,09, IC 95% 0,69-1,1,73) 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 podrán tomar en cuenta este dato a los efectos de determinar la necesidad de corticoides prenatales. Entre las 23 y 23 semanas y seis días el uso de corticoides prenatales se evaluará según límite de periviabilidad 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 deci-

sión 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: entre las 23 y 23 semanas y seis días el uso de corticoides prenatales se evaluará según límite de periviabilidad del centro de cuidado intensivo, decisión que será tomada en conjunto con la familia. Entre las 22 y 22 semanas más seis días la evidencia no es concluyente en cuanto a su indicación. Grado de recomendación A.

2. Necesidad de repetición de dosis de GCC

El efecto de los corticoides se observa luego de las 24 horas de administración; máximo hasta los siete 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 siete 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% 0,75-0,91, 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 siete días y recibió corticoides hace más de 14 días⁽²⁵⁾.

Recomendación: 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

3. 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 con otros riesgos en esta edad gestacional se desconoce aún si tiene implicancias en el neurodesarrollo⁽²⁸⁾.

Recomendación: 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 seis 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.

4. 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 siete 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 randomizados, los beneficios solo 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 en RCIU: administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos siete 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 en embarazos múltiples: administrar glucocorticoides frente al riesgo de nacimiento en los próximos siete días en las edades gestacionales analizadas. No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo. Grado de recomendación D.

5. Infecciones

Dados los efectos inmunosupresores de los GCC, 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 GCC prenatales y sus signos clínicos son frecuentemente criterios de exclusión de los ensayos clínicos, lo que lleva a una falta de información. Un metaanálisis de siete estudios (1.400 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% 0,18-0,66)⁽³²⁾, por lo que los beneficios de su uso sobrepasan el riesgo teórico.

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 GCC,

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

6. Pauta de administración de GCC

En relación con 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 solo cuando el parto será inmediato, dados los beneficios de estos⁽¹⁶⁾. La dosis utilizada es de 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 cortisol y metilprednisolona. Se ha descrito un mayor efecto no genómico con betametasona, 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% -1,1,77 – -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 betametasona base) y 3,9 mg de betametasona fosfato 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 de 2018	\$ 30	\$ 700

Recomendación: usar indistintamente dexametasona o betametasona, según disponibilidad. Grado de recomendación D.

Resumen de recomendaciones

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

- 24-34 semanas.
- Entre las 23 y 23 semanas y seis días se evaluará según límite de periviabilidad del centro de cuidado intensivo.
- Entre las 34 y 36 semanas más seis 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 seis 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 siete días en las edades gestacionales analizadas. No realizarlo de forma rutinaria sin este riesgo.
- ¿Dexametasona o betametasona?
 - Usar indistintamente dexametasona o betametasona, según disponibilidad.

Agradecimientos

Gualberto Arribeltz, Ana Bianchi, Fernanda Blasina, Daniel Borbonet, Soledad Bottaro, Silvana Camacho, Edgardo Castillo, Francisco Cópola, 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 Viturera. Participantes en las actividades coordinadas por la Asociación Uruguaya de Perinatología para la discusión de los contenidos del consenso.

Revisores externos: Prof. Dr. Leonel Briozzo, Prof. Dr. José Luis Díaz Roselló.

Referencias bibliográficas

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966): 430-40.
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. *Reprod Health* 2013; 10(Suppl 1):S2.
3. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000065.
4. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva: WHO, 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf;jsessionid=5592F06AEAFACFDE9EB625600CE10714?sequence=1. [Consulta: 15 marzo 2018].
5. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(2): B13-5.

6. **Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD004454.
7. **The AGREE Research Trust.** Instrumento AGREE II: instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica. Zaragoza: Guíasalud, 2009. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf. [Consulta: 15 marzo 2018].
8. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** Levels of evidence and grades of recommendations: SIGN. Edinburgh: SIGN, 2012. Disponible en: http://www.guiasalud.es/egpc/traduccion/ingles/parto_normal/completa/documentos/apartado00/levels_of_evidence.pdf. [Consulta: 15 marzo 2018].
9. **Briozzo L, Lauría W, Alonso J, Tamosiunas G.** Recomendaciones para el uso racional de los uteroinhibidores en la práctica clínica. *Arch Ginecol Obstet* 2012; 50(2):103-17.
10. **Krensky A, Bennett W, Vincenti F.** Inmunodepresores, tolerógenos e inmunostimulantes. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. *Goodman & Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. México, DF: McGraw Hill-Interamericana; 2012: 1005-29.
11. **Buttgereit F, Straub R, Wehling M, Burmester G.** Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11):3408-17.
12. **Liggins G, Howie R.** A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50(4): 515-25.
13. **Ballard P, Ballard R.** Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(1):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? Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, 2012. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/curso2012_mmf_11_corticoides_dra_sanchez_gila.pdf. [Consulta: 15 marzo 2018].
16. **Alegría 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 E, Teliga J, Czajkowski K.** Antenatal steroids: can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(2):77-82.
18. **Lee B, Stoll B, McDonald S, Higgins R.** Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics* 2008; 121(2):289-96.
19. **Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD004454.
20. **Park C, Isayama T, McDonald S.** Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; 127(4):715-25.
21. **McLaughlin K, Crowther C, Walker N, Harding J.** Effects of a single course of corticosteroids given more than 7 days before birth: a systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(2):101-6.
22. **Crowther C, McKinlay C, Middleton P, Harding J.** Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6:CD003935.
23. **Wapner R, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley D, Spong C, et al.** Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007; 357(12):1190-8.
24. **Committee on Obstetric Practice.** Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2):e102-9.
25. **Nada A, Shafeek M, El Maraghy M, Nageeb A, Salah A, Awad M.** Antenatal corticosteroid administration before elective caesarean section at term to prevent neonatal respiratory morbidity: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 199:88-91.
26. **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.
27. **Kamath B, Rozance P, Goldenberg R, Jobe A.** Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: What do we do now? *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4):423-30.
28. **Morrison J, Botting K, Soo P, McGillick E, Hiscock J, Zhang S, et al.** Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses? *J Pregnancy*. 2012; 2012:1-15.
29. **Vidaeff A, Blackwell S.** Potential risks and benefits of antenatal corticosteroid therapy prior to preterm birth in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(2):205-14.
30. **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; 215(4):482.e1-9.
31. **Been J, Degraeuwe P, Kramer B, Zimmermann L.** Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011; 118(2):113-22.
32. **Ruiz G, Danza A, Khamashta M.** Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(7):1145-53.