

CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

1. INTRODUCCIÓN

La administración de corticoides entre las 24 y 34 semanas de gestación es una medida eficaz para disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal (distrés respiratorio, requerimiento de oxigenoterapia y soporte ventilatorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante) secundarias a la prematuridad. Las pautas con las que se ha demostrado esta disminución de la morbi-mortalidad son: Betametasona intramuscular (12 mg/24 horas, 2 dosis) o Dexametasona endovenosa (6 mg/12 horas, 4 dosis).

El hecho de que el beneficio máximo con la administración de corticoides se obtiene entre las 24 horas y los 7 días post-administración, condujo a que en la mayoría de centros en todo el mundo realizaran tratamientos semanales repetidos de manera “profiláctica”. En la última década, sin embargo, diferentes autores, basándose en estudios de experimentación en animales y observacionales en humanos, apuntaron el hecho de que la administración de dosis repetidas de corticoides tiene como consecuencia un efecto adverso sobre el crecimiento y desarrollo fetal, así como en el desarrollo neurológico.

En este momento los puntos en debate en el tema de los corticoides para la madurez pulmonar fetal se centran en tres aspectos: a) la utilización de corticoides entre las 22.0-23.6 semanas, b) la utilización racional/puntual de dosis múltiples y c) la incorporación, como apoyo a la decisión clínica, de la utilización de herramientas predictoras de la madurez pulmonar fetal.

- Sobre el primer punto, cabe tener en cuenta que el avance del manejo neonatal ha permitido desplazar, en algunos centros y casos seleccionados, la viabilidad neonatal por debajo de las 24.0 semanas. Existe literatura que muestra que el tratamiento prenatal con corticoides mejora la morbimortalidad postnatal en estas semanas de gestación. El coste en cuanto a morbilidad sigue siendo elevado y, por lo tanto, el manejo debe ser consensuado.
- En cuanto al segundo punto, parece ser que la repetición de corticoides conlleva un mejor resultado a corto plazo, pero sin beneficios o incluso potencial perjuicio a medio-largo plazo a neonatos que finalmente nacieron a término. Es por ello que, el balance favorable beneficio-riesgo de las dosis repetidas de corticoides se obtendría sólo si su administración está cercana al momento del parto pretérmino.
- Y finalmente, respecto a la utilización de herramientas como *quantusFLM*®, añadir que el objetivo es la individualización de los casos para optimizar el uso de corticoides. En gran parte, para evitar el sobreuso de corticoides en aquellas pacientes/fetos que no lo requieran y además, para planificar en gestantes con patología no urgente pero con criterios de finalización, el momento y los recursos óptimos para la finalización, si la edad gestacional es alrededor del *late preterm* y presenta dudas sobre la madurez pulmonar fetal (particularmente después de los resultados del estudio ALPS sobre Late preterm y corticosteroides, NEJM 2016).

2. MANEJO

Dado que la administración de corticoides ha demostrado su máximo beneficio cuando el parto se produce entre las 24h y los 7 días post-tratamiento, solamente estará indicada su administración si existe una previsión de parto prematuro (por cualquier causa) en los siguientes 7 días.

La **administración profiláctica** de corticoides **NO está indicada** en gestaciones epidemiológicamente asociadas a prematuridad (malos antecedentes obstétricos, gestaciones múltiples, etc) sin que exista un riesgo objetivo de parto inminente.

PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Ante situaciones potencialmente graves pero estables en que es improbable el riesgo agudo para la madre o el feto (ej: PE grave estable sin criterios de finalización inmediata), valorar diferir la finalización de la gestación 48h para la administración de corticoides si son necesarios. Por el contrario, la administración de corticoterapia en situaciones de inestabilidad materna o fetal (ejemplo: corioamnionitis o pérdida de bienestar fetal) no debe ser el único motivo para demorar la finalización de la gestación.

Si la decisión incluye utilizar quantusFLM® como soporte a la decisión clínica, realizarlo si es posible, 48h antes de la fecha de finalización prevista para dar cabida al tratamiento con corticoides en caso de inmadurez pulmonar fetal.

Dosificación:

El corticoide de elección es Betametasona 12 mg intramuscular.

El tratamiento inicial consistirá en administrar una tanda =2 dosis separadas 24h.

Si existe indicación de finalización de la gestación tras la maduración pulmonar, considerar la finalización a partir del siguiente día después de la última dosis (para obtener el máximo beneficio del tratamiento corticoide).

Administración de dosis repetidas de corticoides:

El número máximo de dosis administradas **no superará las 6 dosis**.

A efectos de minimizar las dosis de repetición, **sólo** se repetirán dosis o tandas **si reaparece o persiste el riesgo de parto en los próximos 7 días (objetivable por la evolución de las condiciones clínicas, analíticas o ecográficas)**. Siguiendo esta línea, NO será necesario administrar sistemáticamente dosis repetidas de corticoides en aquellas en que existe un riesgo basal de parto prematuro para el resto de la gestación (ejemplo: RPM pretérmino, cerclaje...) a no ser que exista un cambio que sugiera la evolución del cuadro (alteración analítica, acortamiento cervical, presencia de dinámica uterina clínica efectiva, etc.).

- Si el riesgo reaparece entre 7- 14 días desde la primera dosis, se administrará sólo una dosis de Betametasona 12mg intramuscular.
- Si el riesgo reaparece \geq 14 días desde la primera dosis, se administrará una tanda completa.
- Si el riesgo reaparece o persiste dentro de los 7 primeros días tras la primera dosis de corticoides, nos encontramos en el período de acción de la tanda previa y NO es necesario administrar nuevas dosis.

Consideraciones del tratamiento corticoide según la edad gestacional:

2.1. Entre 22.0 y < 24.0 semanas

En nuestro centro, se considera como período de periviabilidad el comprendido entre 22.0 y 23.6 semanas. A pesar de la mejora en el manejo neonatal de estos recién nacidos, dada la alta morbi-mortalidad en esta edad gestacional, se considerará la prescripción de corticoides **de forma individualizada** bajo el siguiente esquema:

- **22.5 - 23.6 semanas:** En nuestro centro, dada la mejora en el manejo neonatal se propone, por parte de nuestro servicio de Neonatología, la reanimación sistemática a partir de las 23.0 semanas. Con el objetivo de optimizar el manejo y dado que existe literatura respecto al beneficio de los corticoides a partir de las 23.0 semanas, se propone considerar la prescripción de corticoides a partir de las 22.5 semanas cuando según criterio obstétrico, la **probabilidad de parto en los siguientes días sea muy alto**. Su uso se debe restringir a parto inminente puesto que existe literatura sobre el perjuicio del uso de dosis repetidas de corticoides cuando la gestación se prolonga.

PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

- **22.0-22.5 semanas:** El uso de corticoides en esta franja **debe ser una excepción** basada en el hecho de que a criterio clínico obstétrico, la expulsión fetal es el evento más probable en las próximas horas y tras comunicación entre obstetras, neonatólogos y familia, se consensua la maduración con corticoides.

Si tras recibir la información, finalmente se consensua su administración, la pauta a seguir será la misma que en gestaciones de entre 24.0 y 34.0 semanas.

2.2 Entre 24.0 y < 34.0 semanas

La administración de corticoides prenatales se considerará indicada en todas aquellas gestaciones con riesgo de parto prematuro (espontáneo o por indicación médica) en los siguientes 7 días.

2.3. Late preterm: entre 34.0 y <37.0 semanas

Respecto a la utilización de los corticoides en el *late preterm* (34.0-<37.0 semanas), cabe recordar que la mejor prevención de la morbilidad respiratoria es avanzar en la edad gestacional. Por lo tanto, la finalización de la gestación siempre debe ser con una indicación en interés materno o fetal.

Existen datos (estudio ALPS, Gyamfi-Bannerman NEJM 2016) que sugieren el beneficio de la administración de corticoides entre las **34 y <37 semanas de gestación** si se prevé el parto antes de una semana (por ejemplo: ruptura prematura de membranas, condiciones avanzadas de dilatación, finalización electiva por alguna indicación...) y **NO** han recibido maduración pulmonar previa. En este estudio, se demostró un beneficio consistente en disminuir la morbilidad respiratoria (de un 14% a un 11%) a expensas de un aumento en la hipoglicemia neonatal (de un 15% a un 24%). Por lo tanto, el riesgo de morbilidad respiratoria **NO desaparece a pesar de la administración de corticoides** y en cambio, aumenta el riesgo de hipoglicemia. Los autores remarcan **evitar** el uso de corticoides en gestantes que no presentan estas condiciones y que, por lo tanto, tienen bajo riesgo de presentar un parto pretérmino, puesto que existen datos que apuntan a un potencial neurodesarrollo subóptimo en aquellos recién nacidos que fueron expuestos a corticoides a estas edades gestacionales pero que finalmente, nacieron a término. Con lo cual, el sobretratamiento innecesario es un tema relevante. Es por ello que el conocimiento de la madurez o inmadurez pulmonar puede ser de ayuda dado que insta a la revaloración clínica y a la planificación de la finalización de la gestación junto con los neonatólogos, en el momento y nivel hospitalario óptimos.

Según las series publicadas, la gran mayoría de la morbilidad respiratoria en el *late preterm* se concentra durante la primera franja de edad gestacional (entre 34.0 y 34.6 semanas), siendo anecdótica por encima de las 35 semanas (sobre todo cuando nos referimos a un parto vaginal). Es por ello, que dentro de este grupo de pacientes diferenciaremos dos escenarios:

Riesgo parto 34.0-34.6 semanas

- A) Si la paciente **nunca ha recibido maduración pulmonar** o **desconocemos madurez pulmonar** (o no es posible evaluarla): se indicará maduración pulmonar.
- B) Si la paciente **ha recibido previamente** y es posible la realización de quantusFLM®:
 - Si alto riesgo, valorar según situación clínica: a) repetir dosis de corticoides (según pauta descrita en el punto 2), b) demorar la finalización 3-7 días (incluso realizar nuevo QuantusFLM® en 1 semana) o c) si no es posible la demora ni la maduración, finalización previa información a Neonatología
 - Si bajo riesgo: no es necesaria maduración pulmonar.

PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Riesgo parto 35.0-<37.0 semanas

En esta situación el riesgo de presentar distrés respiratorio es muy bajo, por lo que la idea es que sólo se administrará corticoides si se demuestra inmadurez pulmonar:

- A) Si la paciente **ha recibido** en algún momento de la gestación una tanda de **maduración pulmonar** o **si no ha recibido y desconocemos madurez pulmonar: NO** administración de corticoides (el bajo riesgo no justifica la administración indiscriminada).
- B) Si la paciente **no ha recibido** en esta gestación ninguna tanda de **maduración pulmonar** y es posible realizar quantusFLM®:
- Si alto riesgo, valorar según situación clínica: a) administración de una tanda de corticoides, b) demorar la finalización 3-7 días o c) si no es posible la demora ni la maduración, finalización previa información a Neonatología.
 - Si bajo riesgo: no es necesaria la maduración pulmonar.

La actitud clínica derivada de la aplicación de quantusFLM® se propone en el algoritmo anexo (excepto en la situación de RPM que consta en el protocolo pertinente).

No existe información adicional sobre quantusFLM® en poblaciones específicas (gestaciones múltiples, CIR, diabéticas...), por lo que no existen instrucciones específicas al respecto y se aplicarán las recomendaciones generales (puesto que el estudio incluía una proporción de pacientes de estas características).

En caso de requerirse una reevaluación de la madurez pulmonar fetal, dado que no se dispone de literatura específica y en línea con el impacto de los corticoides, **sólo se repetirá quantusFLM® si han transcurrido por lo menos 7 días** desde el último test de madurez.

A partir de las 35 semanas, la valoración de la madurez pulmonar debe ser una herramienta de apoyo y nunca debe ser una interferencia en decisiones clínicas. Por lo tanto, es recomendable su valoración, especialmente si la vía del parto es una cesárea electiva, en situaciones de estabilidad con finalización programada, si la logística lo permite (situación de la paciente, día de finalización, disponibilidad de quantusFLM®...). En casos de decisiones clínicas de finalización inmediata o en las siguientes 24-48h, o si la paciente inicia dinámica uterina, NO está indicada la demora de la finalización (ni la tocolisis) para la valoración de la madurez pulmonar.

3. SITUACIONES ESPECIALES

Tratamiento 'emergente': Existe literatura que sugiere que los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y la morbilidad severa (distrés respiratorio, hemorragia intraventricular, etc.) presentan un descenso progresivo durante las primeras 6 horas, alcanzando su máxima reducción entre las 18-36h de su administración. Sin embargo, respecto a la morbilidad neurológica severa, se ha descrito un beneficio más lento, siendo mayor a partir de las 24-48 horas de la administración.¹ Se iniciará maduración pulmonar **en todos los casos** ya que excepto en casos de expulsivo franco e inmediato, es difícil determinar el lapso de tiempo hasta el parto. Incluso en condiciones obstétricas muy avanzadas, el periodo de latencia es incierto ya que la tocolisis y la inhibición del pujo por la peridural (si ésta se ha indicado en el curso del parto), puede demorar la evolución inmediata. Por el contrario, en aquellos partos de evolución imparable, el avance de la segunda dosis a las 12h de la primera (**accelerating dosing**)² NO ha demostrado beneficio (hasta incluso pudiera ser lo contrario) y no se recomienda. Por lo tanto, no existe fundamento para administrar la segunda dosis antes de las 24h (aproximadamente) de la primera.

PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

Cribado diabetes gestacional: Para evitar falsos positivos, demorar la realización de pruebas de cribado (O' Sullivan) o diagnóstico de diabetes gestacional (TTOG) hasta pasada una semana desde la última dosis de corticoides.

Gestantes diabéticas: Aunque no se ha demostrado su efectividad, en situaciones de riesgo de prematuridad, se administrará Betametasona siguiendo el mismo protocolo que en gestantes no diabéticas. Debe extremarse el control metabólico en estas pacientes (ver protocolo "*Diabetes gestacional*").

Gestaciones múltiples: Cabe recordar que tampoco existe literatura exhaustiva sobre la utilización de corticoides en gestaciones múltiples. Y tal como se cita anteriormente, no se dispone de datos específicos sobre la utilización de quantusFLM® en este grupo. Por lo tanto, se aplicarán las recomendaciones generales citadas en este protocolo. En caso de constatación de madurez discrepante entre los fetos, se aplicarán los criterios de maduración, repetición de dosis y evaluación de la madurez pulmonar según los hallazgos en el feto más inmaduro.

Gestantes con tratamiento corticoideo crónico: Únicamente la betametasona y la dexametasona cruzan la barrera placentaria y, por lo tanto, tienen efecto sobre el pulmón fetal. El resto de tratamientos corticoideos que pudiera llevar la madre como tratamiento de base, NO tienen efecto sobre la madurez pulmonar.

La mayor parte de las pacientes en tratamiento con corticoides de manera crónica, se administran 5-10mg/24h de prednisona o metilprednisolona. La betametasona/dexametasona tienen aproximadamente 10 veces más potencia que el resto de corticoides. Por tanto, si fuera necesario inducir la madurez pulmonar fetal, el tratamiento corticoideo materno queda cubierto plenamente por los 12mg de betametasona cada 24h (equivaldría a unos 100mg de prednisona o metilprednisolona al día). Así, se suspenderá el tratamiento corticoideo habitual durante las 48h de maduración pulmonar, volviendo al día siguiente a su tratamiento habitual.

Gestantes con coagulación subóptima: tratamiento con heparina profiláctica o terapéutica o plaquetopenia <100.000 plaquetas: en pacientes en tratamiento con dosis profilácticas de HBPM, puede administrarse el tratamiento corticoideo intramuscular de la forma habitual. En pacientes en tratamiento con HBPM u otros anticoagulantes a dosis terapéuticas o plaquetopenia <100.000 plaquetas, existe el riesgo de hematoma de tejido blando secundario a la inyección intramuscular. En estos casos, debe administrarse la inyección intramuscular evitando la zona glútea (preferentemente en el deltoides) y realizarse compresión continua sobre la zona de punción durante 1-2 minutos.

Síndrome de HELLP: la pauta a seguir en casos de HELLP que precisen maduración con corticoides es Dexametasona ev 10mg/12h durante 48h (ver protocolo "hipertensión y gestación", apartado 4.6 Síndrome de HELLP).

PROCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL

BIBLIOGRAFÍA

- ACOG Committee opinion. Number 713. ACOG. August 2017.
- ¹ Norman M, Pledvache A, Borch K, et al. Association on short antenatal corticosteroid administration-to-brth intervals with survival and morbidity among very preterm infants. Results from de EPICE Cohort. JAMA Pediatr. 2017;171(7):678-686
- ² Khandelwal M, Chang E, Hansen C, et al. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, non inferiority open trial. AJOG. 2012 Mar; 201:1-11.

Responsables del protocolo:	C Murillo, S Ferrero, A Herranz, M Izquierdo, M Iriondo, T. Cobo, M Palacio.
Fecha del protocolo y actualizaciones:	12/03/2007, 26/03/2014, 01/12/2014, 18/02/2019
Última actualización:	18/02/2022
Próxima actualización:	18/02/2026
Código Hospital Clínic:	MMF-27-2007
Código Sant Joan de Deu:	A-OBS-PC-0008-04

INDICACIÓN DE FINALIZACIÓN
 Si indicación de finalización según protocolo específico (CIR, RPM, gestación múltiple.....)
actuar según dicho protocolo (no demorar finalización para Quantus si está indicada)

PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACION PULMONAR FETAL

Si indicación de finalización no absoluta, pero opción razonable (1) o necesidad de información sobre madurez pulmonar fetal

34.0-34.6sem

35.0 - 36.6 sem

NO ha recibido corticoides o desconocemos madurez (o no posible comprobarla):

Administrar tanda de corticoides según pauta

Programar finalización 24h tras la última dosis de CE

Ha recibido corticoides y quantusFLM® disponible

Siempre que NO haya recibido maduración pulmonar previa y quantusFLM® disponible

Si ha recibido maduración pulmonar previa o si quantusFLM® NO disponible



ALTO riesgo de morbilidad respiratoria neonatal*

BAJO riesgo de morbilidad respiratoria neonatal*

Programar finalización

Según indicación y EG, se pueden plantear 3 escenarios:

- Demorar 3-7 días la finalización +/- reevaluar quantusFLM® en 1 semana
- Tanda de corticoides o remaduración y finalización 24h tras la última dosis
- Si se requiere finalizar a pesar de inmadurez: informar a Neonatología

(1) Ejemplos de situaciones potenciales:

- Hipertensión crónica o diabetes de difícil control.
- Balance hídrico positivo con discomfort severo materno.
- Colestasis muy sintomática sin respuesta a tratamiento.
- Preeclampsia leve o CIR tardío estadio I con MAO.
- Placenta previa con sangrado intermitente moderado y múltiples ingresos.

*Morbilidad respiratoria neonatal = incluye síndrome de distrés respiratorio y taquipnea transitoria neonatal