

Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad clínica del uso de corticoesteroides para maduración fetal pulmonar para mejorar desenlaces maternos y neonatales?

Conceptos generales y específicos

El uso de corticoides para madurar los pulmones de un feto pretérmino se conoce desde 1972 cuando se llevó a cabo el primer ECA sobre esta intervención (54). La terapia prenatal con corticoides se recomienda a gestantes en riesgo de parto antes de las 34 semanas (55).

En gestantes en riesgo, sospecha o con síntomas de labor de PPT que recibieron corticoides y no llegaron al parto en los días siguientes, existen discrepancias respecto al beneficio adicional en la maduración pulmonar que tendrían cursos repetidos de corticoides.

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Las tres GPC incluidas abordan esta pregunta. De estas, la GPC de OMS fue la que realizó su búsqueda sistemática en una fecha más actualizada. Dicha GPC utiliza 5 revisiones sistemáticas para emitir sus recomendaciones: Roberts 2006 (56), Amiya 2014 (57), Sotiriadis 2009 (58), Brownfoot 2013 (59) y Crowther 2011 (60).

Actualización de la búsqueda

Se realizó una búsqueda para actualizar la evidencia de la GPC de la OMS, que realiza sus búsquedas hasta el 17 de febrero del 2016. En esta búsqueda se encontró la RS de Roberts 2017 (61).

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

El GEG-Local decidió utilizar las 4 RS utilizadas por la OMS (exceptuando la RS de Roberts 2006), y la actualización de la RS de Roberts 2017 (que es una actualización de la RS de Roberts 2006), para la toma de decisiones para esta pregunta:

- Para la eficacia de corticoides para maduración pulmonar fetal: la RS de Roberts 2017
- Para el uso de corticoides en gestantes con corioamnionitis: la RS de Amiya 2014
- Para el uso de corticoides en gestantes sometidas a parto abdominal electivo en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas): la RS de Sotiriadis
- Para seleccionar el tipo de corticoide y esquema de uso: la RS de Brownfoot 2013
- Para el uso de cursos repetidos de corticoides prenatales: la RS de Crowther 2011

Corticoides para maduración pulmonar fetal

La RS de Roberts 2017 incluye 30 estudios en mujeres con gestación única o múltiple, sea por labor espontánea, RPM pretérmino o PPT planificado para comparar el uso de corticoides (betametasona, dexametasona o hidrocortisona) con placebo o no tratamiento, la mayoría con un curso único de corticoides y algunos con cursos repetidos. Además, los estudios incluidos en esta RS reclutaron mujeres entre las 24⁺⁰ a las 37⁺⁰ semanas de gestación.

En RN PT nacidos de gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con los RN PT cuyas madres recibieron placebo o no tratamiento, se encontró:

- Menor riesgo de muerte perinatal: 15 estudios (264/3384=7.80% vs 344/3345=10.28%; RR 0.72 IC 95% 0.58-0.89)
- Menor riesgo de muerte neonatal: 22 estudios, (212/3625=5.84% vs 306/3563=8.59%; RR 0.69 IC 95% 0.59-0.81)
- No encontraron diferencia en riesgo de muerte fetal: 15 estudios (87/3384=2.57% vs 90/3345=2.69% RR 0.98 IC 95% 0.74-1.30)
- Menor riesgo de SDR: 28 estudios (465/3913=11.88% vs 682/3851=17.7%; RR 0.66 IC 95% 0.56-0.77)
- Menor riesgo de SDR moderado / severo: 6 estudios (81/835=9.7% vs 145/851=16.57% RR 0.59 IC 95% 0.38-0.91)
- Menor riesgo de hemorragia intraventricular: 16 estudios (90/3068=2.93% vs 155/3025=5.12%; RR 0.55 IC 95% 0.40-0.76)
- Menor riesgo de enterocolitis necrotizante: 10 estudios (27/2380=1.13% vs 53/2322=2.28%; RR 0.50 IC 95% 0.32-0.78)

En gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron:

- No encontraron diferencias en el riesgo de muerte materna: 5 estudios, n=3392 (1/1715=0.06% vs 1/1677=0.06%; RR 0.98 IC 95% 0.06-15.50)
- Mayor riesgo de intolerancia a la glucosa: 1 estudio (16/61=26.23% vs 6/62=9.68%; RR 2.71 IC 95% 1.14-6.46)
- No encontraron diferencias en el riesgo de corioamnionitis: 15 estudios (111/2777=3.99% vs 133/2769=4.80%; RR 0.83 IC 95% 0.66-1.06)
- No encontraron diferencias en el riesgo de endometritis: 10 estudios (77/2023=3.81% vs 66/2027=3.26%; RR 1.2 IC 95% 0.87-1.63)

Cabe resaltar que la RS de Roberts, incluye el estudio de Althabe 2014 (62) que encuentra resultados contradictorios con respecto al resto de ensayos incluidos. Este es un ensayo aleatorizado por conglomerados pragmático (n = 100 000). En la mayoría de lugares donde se realizó el estudio no había unidades especializadas para el cuidado de los RN PT. Este estudio encontró que en RN de gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con los RN de gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, se presentó mayor riesgo de muerte neonatal global, aunque no encontraron diferencias en el riesgo de muerte neonatal en RN PT (los que estaban por debajo del percentil 5). Además, en gestantes en riesgo de PPT que recibieron corticoides antenatales para maduración pulmonar fetal, en comparación con gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron mayor riesgo de sospecha de infección entre las que tuvieron RN PT (los que estaban por debajo del percentil 5).

En base a la controversia generada por los hallazgos del estudio pragmático multicéntrico de Alhtabe 2014 y las dudas sobre las recomendaciones sobre uso de corticoides que se deben de dar para hospitales de menor nivel de complejidad, la OMS está desarrollando ensayos (ACTION

I y ACTION II) para determinar la eficacia de corticoides en lugares de bajos recursos. La evidencia de estos dos estudios deberá considerarse en la actualización de esta GPC.

Corticoides en gestantes con corioamnionitis

La RS de Amiya 2014 (57) aborda la efectividad de los corticoides prenatales en gestantes con corioamnionitis en riesgo de PPT inminente.

En RN PT nacidos de gestantes con diagnóstico de corioamnionitis y PPT inminente, que recibieron corticoides prenatales, en comparación con los RN PT de gestantes que no recibieron corticoides prenatales o recibieron placebo, encontraron:

- Menos muerte neonatal: 6 estudios observacionales (64/638=10.0% vs. 89/518 =17.2%. OR 0.49 IC 95% 0.34-0.73)

Corticoides en gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas)

La RS de Sotiriadis (2009) sobre el uso de corticoides para prevenir morbilidad neonatal respiratoria en gestantes sometidas a cesárea electiva incluyó un ECA. En RN de gestantes que tuvieron cesárea pretérmino que recibieron betametasona, en comparación con RN de gestantes que recibieron placebo o no tratamiento, encontraron:

- Menor riesgo de admisión a la unidad de cuidados intensivos por morbilidad respiratoria: 1 estudio (n=942; RR 0.15 IC 95% 0.03-0.64)
- No encontraron diferencias en riesgo de SDR del RN, necesidad de ventilación mecánica, ni duración de la hospitalización en cuidados intensivos.

Tipo de corticoide y esquema de uso

La RS de Brownfoot 2013 (59) (10 ECA) evaluó el tipo y esquema de uso de corticoides (dexametasona y betametasona) para maduración pulmonar fetal en gestantes en riesgo de PPT. En RN de gestantes con riesgo de PPT inminente que recibieron dexametasona para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron betametasona:

- No encontraron diferencias en riesgo de muerte neonatal: 4 estudios (8/278=2.88% vs 6/318=1.89%; RR 1.41 IC 95% 0.54–3.67)
- No encontraron diferencias en prolongación de la gestación, SDR ni sepsis neonatal.

En RN de gestantes con riesgo de PPT inminente que recibieron dexametasona por vía oral para maduración pulmonar fetal, en comparación con las que recibieron dexametasona por vía intramuscular:

- No encontraron diferencias en muerte neonatal: 1 estudio (7/99=7.07% vs 4/84=4.76% RR 1.48 IC 95% 0.45-4.90).
- Mayor riesgo de sepsis neonatal: 1 estudio (10/99=10.10% vs 1/84=1.19%; RR 8.48 IC 95% 1.11-64.93).

Cursos repetidos de corticoides prenatales

La RS de Crowther 2011 (60) evaluó cursos repetidos de corticoides para maduración pulmonar fetal. Encontró que, en RN de gestantes en riesgo de PPT que recibieron cursos únicos de corticoides, en comparación con los RN que recibieron cursos múltiples:

- No encontraron diferencias en riesgo de mortalidad neonatal: 7 estudios (47/1352=3.47% vs 52/1361=3.82%; RR 0.91 0.62-1.34), ni fetal: 7 estudios (4/1375=0.29% vs 5/1380=0.36%; RR 0.82 IC 95% 0.24-2.84)
- Menor riesgo de SDR severo: 8 estudios (463/1603=28.84% vs 565/1603=35.25%; RR 0.83 IC 95% 0.75-0.91)
- No encontraron diferencias en la prolongación de la gestación, ni infección materna, ni en efectos adversos maternos.

Beneficios y daños de las opciones:

Sobre uso de corticoides prenatales en comparación con no usar corticoides para maduración pulmonar fetal a gestantes en riesgo inminente de PPT:

- **Beneficios:** hubo menos riesgo de muertes perinatales, muertes neonatales, SDR, SDR severo, hemorragia intraventricular y de enterocolitis necrotizante en los RN de madres en labor de PPT inminente que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides o recibieron placebo. No hubo diferencias en muertes fetales ni en muertes maternas.
- **Daños:** no hubo diferencia en la presencia de corioamnionitis ni presencia de endometritis en las gestantes en labor de PPT inminente que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides o recibieron placebo. Sin embargo, se encontró mayor riesgo de intolerancia a la glucosa.
- **Conclusión:** los beneficios de dar corticoides prenatales a gestantes con labor de PPT inminente, son muy superiores a los posibles daños.

Gestantes con corioamnionitis que puedan tener PPT:

- **Beneficios:** La RS de estudios observacionales (Amiya 2016) encontró menos muerte neonatal en los RN de gestantes en labor de PPT inminente con corioamnionitis que recibieron corticoides prenatales en comparación con las que no recibieron corticoides prenatales.
- **Daños:** No hay evidencia de daños. La revisión de Amiya no incluyó desenlaces adversos en la madre.
- **Conclusión:** No hay evidencia de beneficios ni de potenciales daños en usar corticoides prenatales en gestantes con corioamnionitis y PPT inminente.

Gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas):

- **Beneficios:** Se encontró que, en la evidencia proporcionada por un solo ensayo clínico, recibir corticoides estuvo asociado a menor riesgo de admisión a la unidad de cuidados intensivos por morbilidad respiratoria. No encontraron diferencias en riesgo de SDR del

RN, necesidad de ventilación mecánica, ni duración de la hospitalización en cuidados intensivos.

- **Daños:** No se encontró evidencia.
- **Conclusión:** Debido a que la evidencia proviene de un solo ensayo clínico, que no reportó diferencias en mortalidad neonatal o perinatal, resulta necesario futuros estudios para determinar los beneficios y daños en usar corticoides prenatales en gestantes sometidas a parto abdominal.

Tipo de corticoide y esquema de uso

- **Beneficios:** hubo menos sepsis neonatal en los RN cuyas madres recibieron dexametasona IM en comparación con quienes lo recibieron por vía oral. No hubo diferencias en muerte neonatal ni prolongación de la gestación al usar dexametasona o betametasona.
- **Daños:** No hubo diferencias en los daños en las madres o RN cuyas madres recibieron dexametasona prenatal en comparación con betametasona.
- **Conclusión:** No hubo diferencias en los beneficios y daños de los dos corticoides. Sí hubo beneficios en usar dexametasona IM en lugar de oral.

Cursos repetidos de corticoides prenatales

- **Beneficios:** hubo menos riesgo de SDR en el RN cuya madre recibió un único curso a repetición de corticoides en comparación con los que recibieron un único curso.
- **Daños:** No hubo evidencia de daños.
- **Conclusión:** los beneficios de un único curso a repetición de corticoides serían más grandes que los daños.

Calidad de la evidencia:

- **Corticoides para maduración pulmonar fetal:** La RS de Roberts 2017 fue de calidad **moderada** para mortalidad materna, corioamnionitis, endometritis, y para el resto de desenlaces neonatales incluyendo muerte perinatal y SDR (**Tabla GRADE realizada por la RS de Roberts 2017**).
- **En gestantes con corioamnionitis:** La RS de Amiya para subgrupos (gestantes con corioamnionitis) fue de calidad **muy baja** para todos los desenlaces (**Tabla GRADE 1g GPC OMS**).
- **En gestantes sometidas a cesárea:** La RS de Sotiriadis (para gestantes sometidas a parto abdominal) fue de calidad **muy baja** para todos los desenlaces (**Tabla GRADE 1g GPC OMS**).
- **Tipo de corticoide:** La RS de Brownfoot sobre el tipo de corticoide y el régimen fue de calidad **moderada** para muerte neonatal y **baja** para síndrome de SDR (**Tabla GRADE 1k, GPC OMS**).
- **Cursos repetidos de corticoides:** La RS de Crowther sobre cursos repetidos de corticoides prenatales en gestantes en riesgo de PPT fue de calidad **moderada** para el desenlace de muerte neonatal y alta para el desenlace de SDR y **baja** para desenlaces maternos (**tabla GRADE 1l GPC OMS**).

Valores y preferencias: El GEG-local refirió que las mujeres en riesgo de PPT suelen aceptar el uso de corticoides cuando se les explica los beneficios que podría tener en el feto sin causar efectos adversos en la madre.

Aceptabilidad y factibilidad: El uso de corticoides prenatales para maduración fetal es una práctica común en EsSalud por lo que el GEG-local considera que sería factible y aceptable por el personal.

Uso de recursos: Los corticoides están disponibles en EsSalud, se usan para múltiples patologías y el costo no es alto por lo que los recursos no serían una limitación en la implementación.

De la evidencia a la recomendación

Sobre uso de corticoides prenatales en comparación con no usar corticoides para maduración pulmonar fetal a gestantes en riesgo inminente de PPT:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia demuestra que el uso de corticoides prenatales en mujeres en riesgo de PPT desde las 24 a las 34 semanas de gestación reduce la muerte neonatal y la morbilidad neonatal severa sin causar daños en la madre por lo que se establece una recomendación **a favor** de su uso.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando el beneficio de reducir mortalidad neonatal y la calidad de evidencia moderada para desenlaces en el RN para desenlaces maternos, se establece una recomendación **fuerte**.

Gestantes con corioamnionitis que puedan tener PPT:

- **Dirección de la recomendación:** La evidencia sugiere que en gestantes con RPM pretérmino con signos clínicos de infección podrían beneficiarse de usar corticoides prenatales. Sin embargo, en el contexto del mencionado estudio pragmático Althabe 2014, el GEG-Local consideró que no se puede saber con certeza si hay daños en el uso de corticoides en presencia de corioamnionitis. Por ello, se consideró no realizar una recomendación especial para este grupo.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la evidencia no incluyó desenlaces adversos, y a la necesidad de recurrir indirectamente al estudio de Althabe, se decidió establecer una recomendación **condicional**.

Gestantes sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34–36⁺⁶ semanas):

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia para la efectividad de los corticoides en este subgrupo es escasa, y sugiere que podrían haber beneficios pero no hay estudios suficientes para descartar que se puedan generar daños, por lo que se decidió establecer una recomendación **en contra** del uso de corticoides antenatales en esta población.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que algunos RN de partos abdominales en gestaciones pretérmino tardías sí podrían beneficiarse de recibir corticoides prenatales sin perjudicar a la madre, y que la calidad de evidencia fue muy baja, la recomendación en contra que se estableció fue **condicional**.

Tipo de corticoide y esquema de uso

- **Dirección de la recomendación:** no existe evidencia comparativa sobre la eficacia de la dexametasona y otros corticoides, pero se consideró que la dexametasona es de bajo costo y por lo tanto accesible. Asimismo, la mayoría de estudios usaron un máximo de 24 mg, ya sea dexametasona dividido en 4 dosis (cuatro dosis de 6 mg IM cada 12 horas) o betametasona en dos dosis (dos dosis de 12 mg IM cada 24 horas) fueron los regímenes más comunes. El cómo se divide la dosis debe considerar en cuánto tiempo se cree que va a ocurrir el parto para intentar asegurar que la madre reciba la dosis completa (24 mg) o la mayor cantidad de la dosis completa, antes del PPT. Por lo tanto, se estableció una recomendación **a favor** del uso de dexametasona intramuscular (IM) o betametasona IM (24 mg en total, divididos en dosis) como corticoides prenatales antenatal de elección cuando el PPT es inminente.
- **Fuerza de la recomendación:** se consideró que los beneficios de recibir la dosis completa de corticoides prenatales (24 mg) sobre la que se tiene evidencia de beneficios en el neonato eran muy grandes y que la dexametasona es ampliamente asequible, y la calidad de evidencia fue moderada, por lo que se estableció una recomendación **fuerte**.

Cursos repetidos de corticoides prenatales

- **Dirección de la recomendación:** la evidencia sugiere que el uso de corticoides prenatales en este subgrupo fue escasa, sin efectos en la mortalidad neonatal. Sin embargo, sí tuvo efectos pequeños pero significativos en reducir la morbilidad neonatal severa, y no tuvo efectos adversos en la madre. Por lo tanto, se estableció una recomendación **a favor** de un único repetido de corticoides prenatales si el PPT no ocurre 7 días después de la dosis inicial y una evaluación clínica posterior demuestra que hay riesgo de PPT en los siguientes 7 días.
- **Fuerza de la recomendación:** considerando que algunas mujeres y sus fetos podrían beneficiarse de un curso repetido de corticoides prenatales, pero otros no, en base a la evidencia existente de calidad moderada para desenlaces neonatales y baja para desenlaces maternos, se estableció una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. El GEG-Local consideró importante recalcar que, en mujeres elegibles para recibir corticoides prenatales, éstos deben ser administrados cuando el PPT se considere inminente dentro de los siguientes 7 días, incluso si se considera inminente dentro de las próximas 24 horas; tal como lo recomienda la GPC de la OMS.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres que tienen una edad gestacional confiable de 24⁺⁰ a 33⁺⁶ semanas, en quienes el PPT es considerado inminente y no haya evidencia clínica de infección, recomendamos brindar corticoides prenatales.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Moderada ⊕⊕⊕⊖

2. En mujeres que serán sometidas a parto abdominal en gestaciones pretérmino tardías (34⁺⁰ a 36⁺⁶ semanas), sugerimos no brindar corticoides prenatales.

Recomendación condicional en contra

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

3. Cuando se decida administrar corticoides prenatales, recomendamos brindar un ciclo de dexametasona intramuscular (IM) (6mg cada 12 horas hasta completar 4 dosis) o de betametasona IM (12mg cada 24 horas hasta completar 2 dosis).

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

4. Si el PPT no ocurre 7 días después del primer ciclo completado de corticoides y una evaluación clínica posterior demuestra que hay riesgo de PPT en los siguientes 7 días, sugerimos una única repetición del ciclo de corticoides prenatales.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Baja ⊕⊕⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. En mujeres elegibles, los corticoides prenatales deben ser administrados cuando el PPT se considere inminente en los próximos 7 días del inicio del tratamiento, incluso si se considera inminente en las próximas 24 horas.