

CORTICOTERAPIA EN PREMATUROS TARDÍOS

REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA - ¿QUÉ SABEMOS?

DR. NICOLÁS HIDALGO M – EDF HOSPITAL DE MAULLÍN

DR. FERNANDO URZÚA – GINECO-OBSTETRA HPM

ROTACIÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

15 DE JUNIO DEL 2017



INTRODUCCIÓN

PARTO PREMATURO

- OMS:
 - ≥ 22 - <37 semanas de gestación
 - > 500 gr peso fetal
 - > 25 cm de longitud

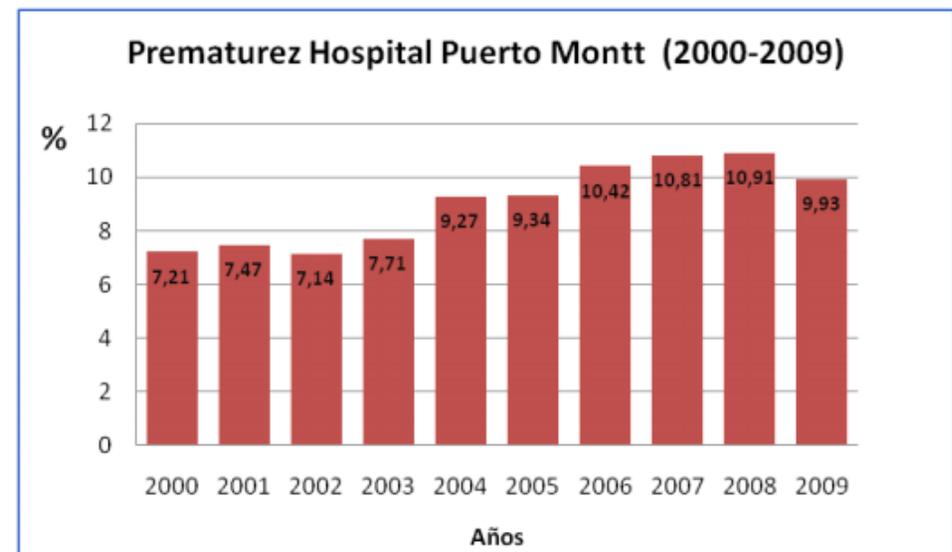
Prematuros	Semanas
Extremos	< 28
Severos	28 - 31
Moderados	32 - 33
Tardíos	34 - 37

EPIDEMIOLOGÍA

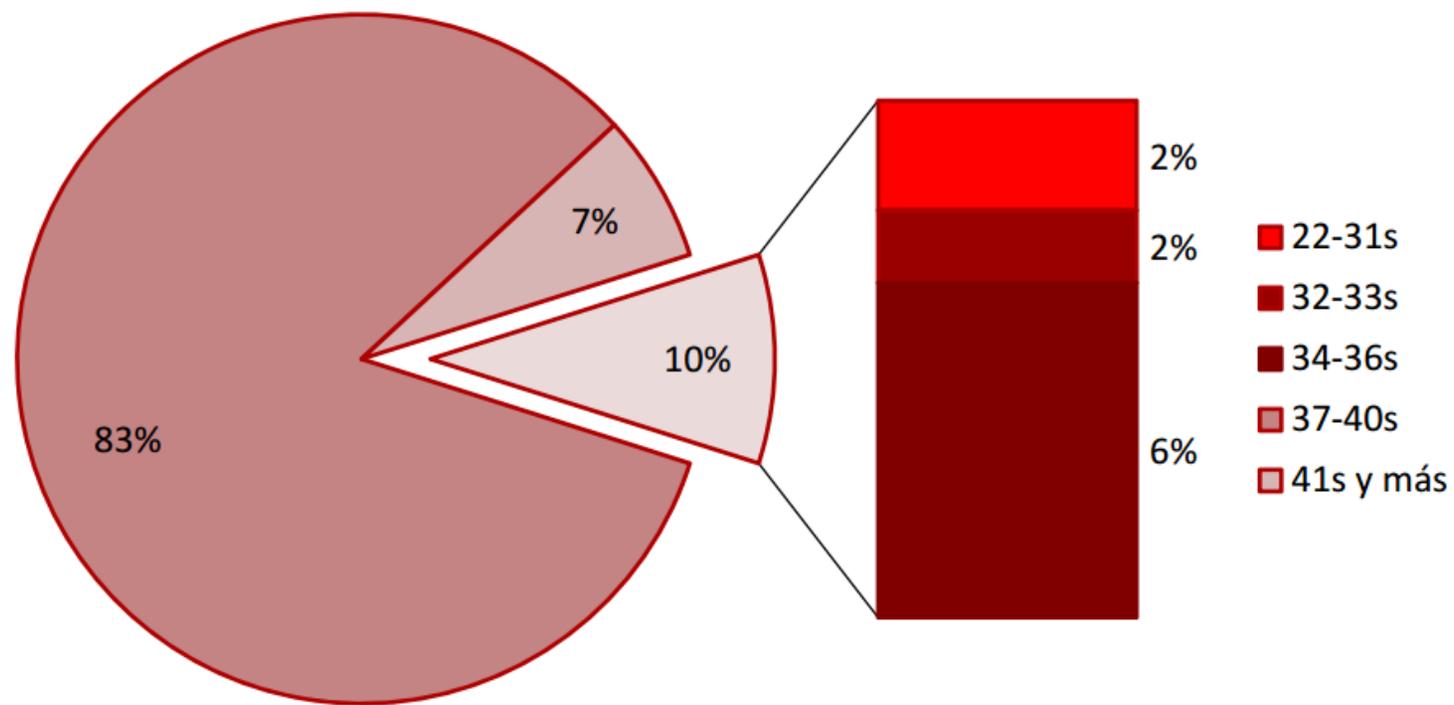
Tabla I
NACIMIENTOS PREMATUROS POR CADA 100
NACIMIENTOS

Pais	% nacimientos prematuros
Costa Rica	13,6
El Salvador	12,8
Honduras	12,2
Belice	10,4
Uruguay	10,1
Nicaragua	9,3
Brasil	9,2
Bolivia	9,0
Colombia	8,8
Panamá	8,1
Venezuela	8,1
Argentina	8,0
Paraguay	7,8
Guatemala	7,7
Perú	7,3
México	7,3
Chile	7,1
Cuba	6,4
Ecuador	5,1

Gráfico n° 4

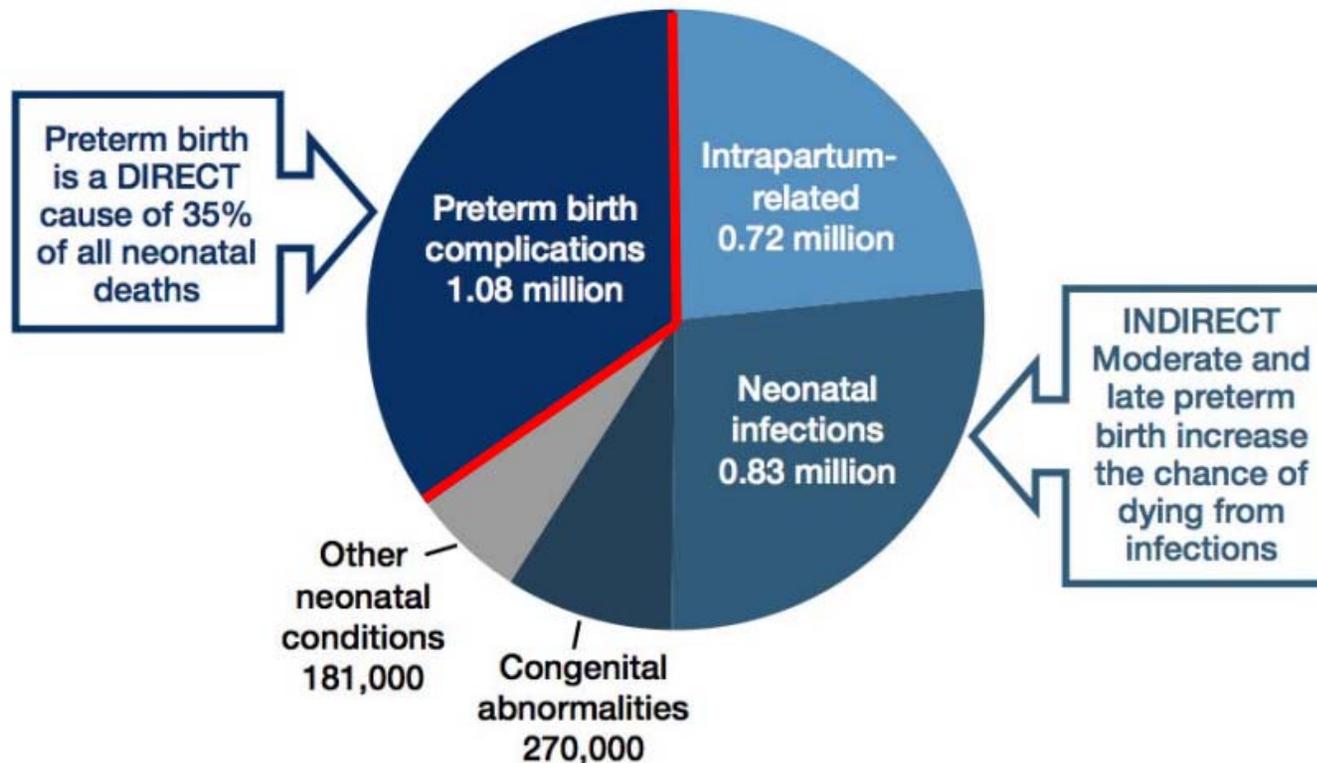


Nº DE PARTOS SEGÚN CATEGORÍA DE EDAD GESTACIONAL. 2000-2013



N = 48.725

EPIDEMIOLOGÍA



INTRODUCCIÓN

- La prematuridad es un grave problema de salud pública por la gran morbilidad y mortalidad que generan, además, de los elevados costos económicos y sociales que ocasiona su atención.
- Ha aumentado un 30% aproximadamente en los últimos 25 años, siendo los prematuros tardíos (34+0 a 36+6) el de mayor incremento; correspondiendo actualmente a un 71-79% del total de prematuros.
- Las estrategias empleadas para prevenir y tratar al parto prematuro son amplias y van desde los cuidados preconceptionales, prenatales, hasta la atención del parto y del neonato.

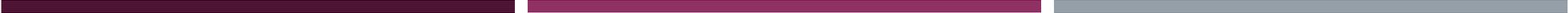
Morbilidad de prematuros tardíos: evidencia actual y nuevo enfoque. *Álvaro Sepúlveda M.¹, Stephanie Kobrich S.², Rodolfo Guiñez G.¹, Jorge Hasbun H.*

INTRODUCCIÓN

- Desde que Liggins y Howie (1972) publicaron el primer estudio clínico randomizado en el uso de corticoides antenatal en embarazos <32 semanas, que demostraba disminución en SDR de 69,6% hasta 11,8%, múltiples estudios fueron desarrollados.
- En 1995, luego de 20 años del estudio original, con múltiples estudios clínicos que demostraban su eficacia, la NIH estableció su efectividad en prematuros entre 24 a 34 semanas de gestación, en la disminución significativa de:
 - Mortalidad neonatal
 - SDR
 - Hemorragia intraventricular
 - Enterocolitis necrotizante

INTRODUCCIÓN

- La recomendación del uso de corticoides no se extendió a las mujeres en riesgo de parto prematuro después de 34 semanas debido:
 - A la falta de datos.
 - La falsa creencia que los prematuros tardíos tenían tasas similares de morbimortalidad a los RNT.
- Sin embargo, actualmente se sabe que tienen más complicaciones neonatales y de la infancia que los recién nacidos de término (>37 semanas).
 - SDR, Taquipnea transitoria, hipoglicemia, hipotermia, hiperbilirrubinemia, Convulsiones, HIV, Leucomalacia periventricular, Dificultad para alimentación, Necesidad de NT parenteral.
 - Debido a la inmadurez de sus mecanismos de adaptación respiratoria, control glicémico y de temperatura.
- Han aparecido más estudios en prematuros tardíos, particularmente si el uso de glucocorticoides es beneficiosa para este segmento de prematuros.



EVIDENCIA CIENTÍFICA

USO DE CORTICOIDES >34 SEMANAS

Inmadurez pulmonar
demostrada
bioquímicamente

Previo a cesárea
electiva en partos de
termino

Prematuros Tardíos

CORTICOTERAPIA EN PREMATUROS TARDÍOS

- Estudios previos con escaso N° de neonatos >34 semanas no mostraron beneficios en el uso de corticoides antenatales.
 - Meta-analisis Crowley's (1995): 29 casos SDR en 886 neonatos > 34 semanas, no demostró disminución de la incidencia con SDR.
 - Meta-analisis Roberts y Dalziel (2006): 189 neonatos tratados con una única dosis de corticoides en embarazos de 35 - <37 semanas, no demostró diferencias significativas en la incidencia SDR.
- Desde el 2010, estudios adicionales analizaron el uso de corticoides antenatales >34 semanas.

CORTICOTERAPIA EN PREMATUROS TARDÍOS

Authors	Treatment (N)	Control (N)	Antenatal Corticosteroid Used
Balci, et al. (2010)	50	50	Betamethasone 12 mg x 1 dose 24 hours prior to delivery
Porto, et al. (2011)	143	130	Betamethasone 12 mg x 2 doses, 24 hours apart
Ramadan et al. (2016)	74	221	Betamethasone, 12 mg x 2 doses, 24 hours apart
Gyamfi-Bannerman (2016)	1427	1400	Betamethasone 12 mg x 2 doses, 24 hours apart

CORTICOTERAPIA EN PREMATUROS TARDÍOS

Balci, et al

- Estudio clínico randomizado, doble ciego.
- N: 100; 34-37 semanas; 1 dosis de betametasona al menos 24 horas previo al parto.
- Incidencia SRD con admisión UCIN: 4% vs 16% ($p=0.046$, with odds ratio of 0.21 [0.04-1.08]).

Porto, et al

- Estudio clínico randomizado, triple ciego.
- N: 320; 34-36 semanas; 1 curso de betametasona al menos 24 horas previo al parto.
- Sin diferencias significativas en: admisión UPCN, morbilidad respiratoria, SDR, TTN e hipoglicemia .

Ramadan, et al

- Estudio cohorte no randomizado.
- N: 290; 34-37 semanas; 1 curso de betametasona al menos 24 horas previo al parto.
- Similar hallazgos a estudio de Porto, et al, a diferencia de un aumento significativo de hipoglicemia neonatal .

Gyamfi-Bannerman



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery

C. Gyamfi-Bannerman, E.A. Thom, S.C. Blackwell, A.T.N. Tita,
U.M. Reddy, G.R. Saade, D.J. Rouse, D.S. McKenna, E.A.S. Clark, J.M. Thorp, Jr.,
E.K. Chien, A.M. Peaceman, R.S. Gibbs, G.K. Swamy, M.E. Norton, B.M. Casey,
S.N. Caritis, J.E. Tolosa, Y. Sorokin, J.P. VanDorsten, and L. Jain,
for the NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network*

4 de Febrero 2016

MATERIALES Y MÉTODOS

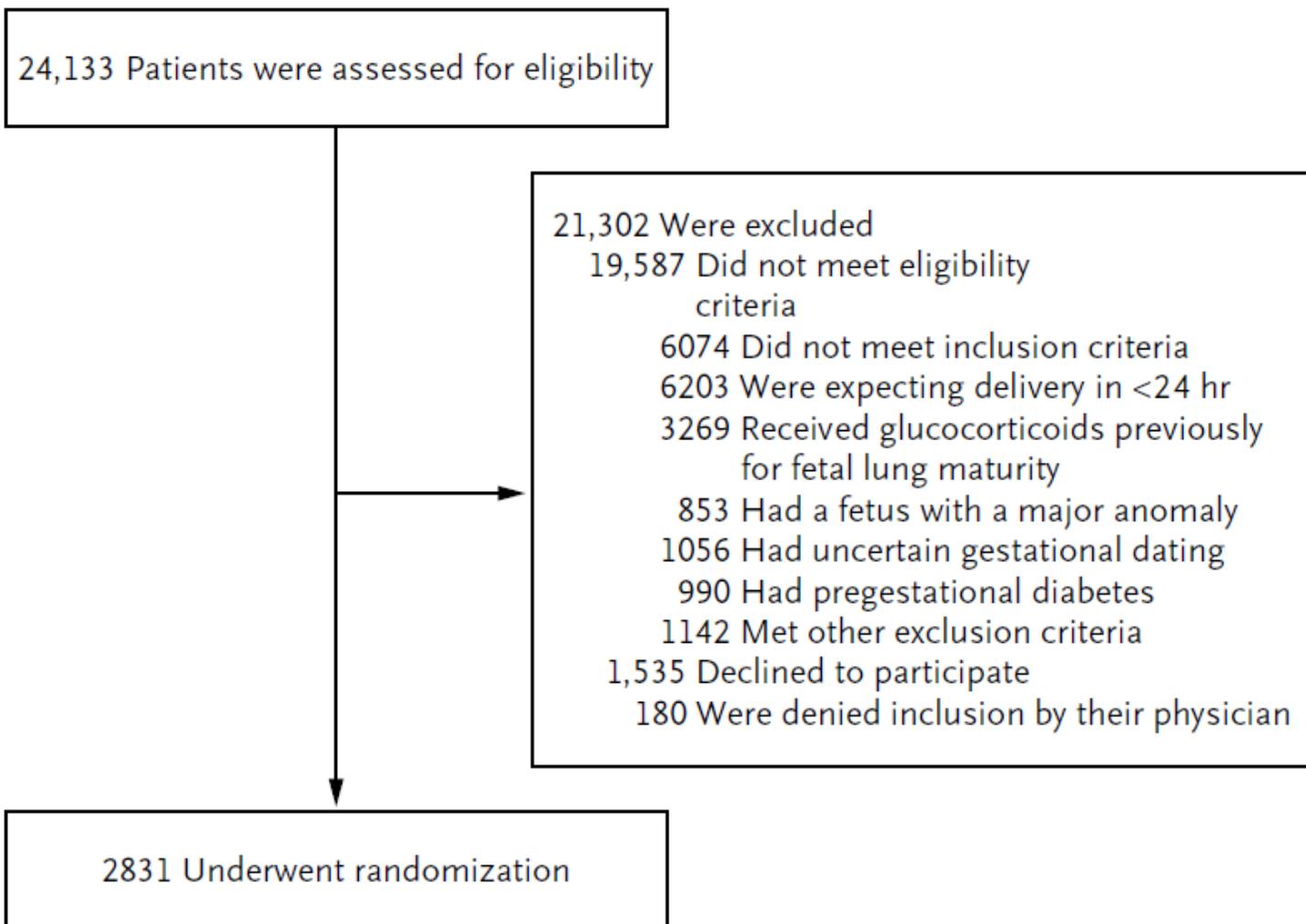
- Estudio clínico aleatorio, multicéntrico, doble ciego.
 - Participación de 17 centro clínicos universitarios pertenecientes al Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) en EEUU.
 - El screening y reclutamiento de los pacientes fue acorde a los criterios de inclusión y exclusión establecidos por los autores.
 - No se utilizó tocolisis
 - Randomización a razón 1:1
 - Grupo Betametasona: 2 inyecciones IM 12 mg
 - Grupo Placebo: 2 inyecciones IM de Placebo
- } Separadas 24 horas

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

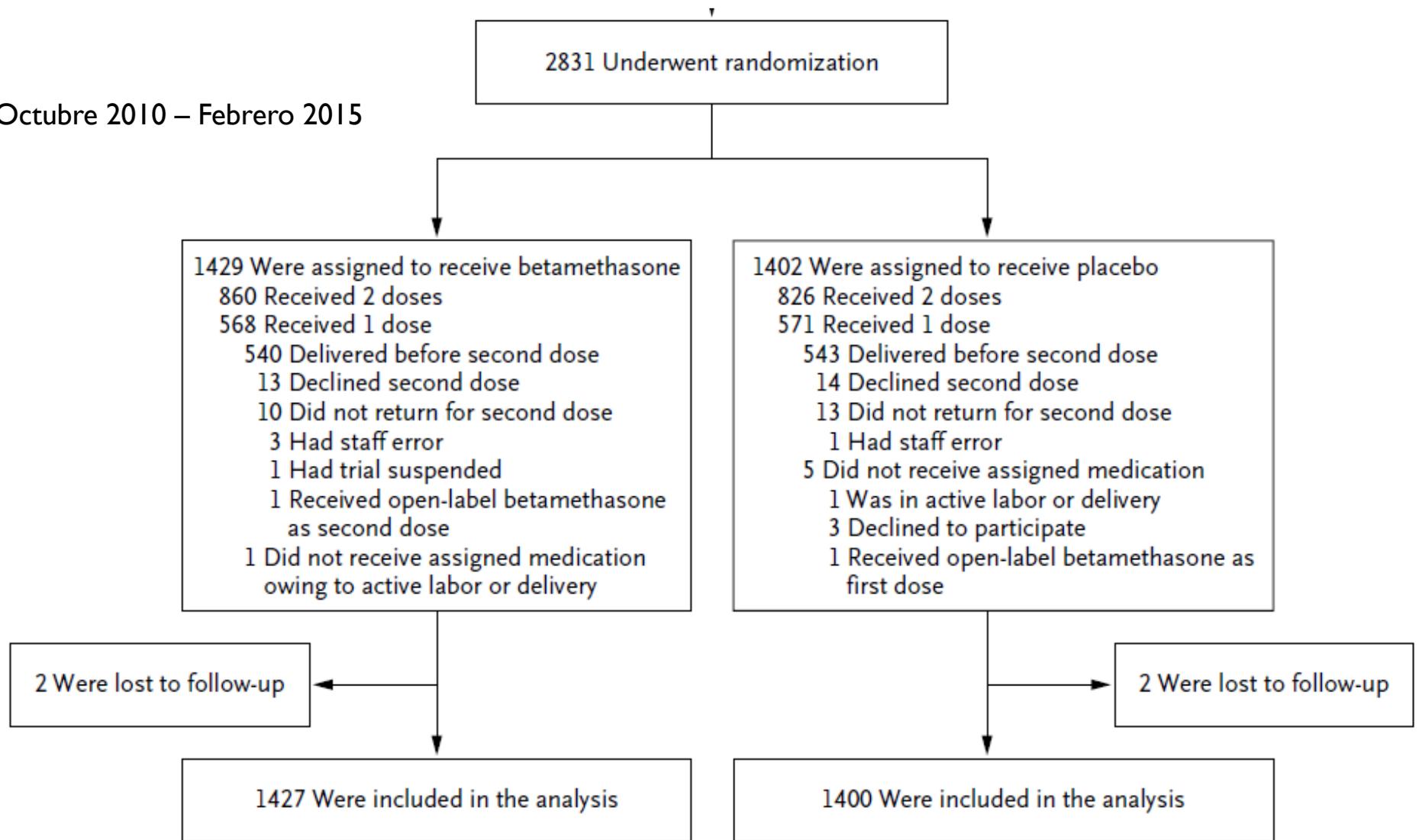
- 1.- Embarazo único
- 2.- Edad gestacional entre 34+0 y 36+5 confirmado según criterio de estudio
- 3.- Alta probabilidad de parto en periodo correspondiente a prematuros tardíos:
 - a) RPM
 - b) Trabajo PP con membranas íntegras (6 contracciones uterinas en 60 minutos), mas al menos una de las siguientes:
 - Dilatación cervical mayor o igual a 3 cm
 - Borramiento 75%
 - c) Interrupción del embarazo (parto o cesárea) independiente la causa establecida por el médico tratante, entre 24 horas hasta 7 días posterior a randomización.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1. Uso previo de corticoides antenatal durante el mismo embarazo
- 2. Candidatas a administración de corticoides en dosis de estres (ej. Insuficiencia suprarrenal) para prevenir contaminación con el grupo placebo.
- 3. Embarazo múltiple
- 4. Muerte fetal o malformación fetal mayor conocida, incluyendo anomalía cardíaca, hidrops o 2 o más anomalías fetales menores
- 5. Contraindicación materna al uso betametasona:
 - Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamentos
 - PTI
 - Infección fungica sistémica: Uso de anfotericina B + betametasona aumenta el riesgo de falla cardíaca.
- 6. Diabetes pregestacional
- 7. Parto que ocurrirá probablemente dentro de las primeras 12 horas de la randomización
 - RPM con dilatación cervical ≥ 3 cm o con más de 6 contracciones por hora
 - Corioamnionitis
 - Dilatación cervical ≥ 8 cm
 - EFNT que requiera interrupción inmediata
- 8. Participación en otro estudio intervencional
- 9. Participación previa en este estudio con embarazo anterior.
- 10. Parto que no haya ocurrido en MFMU Network hospital



Octubre 2010 – Febrero 2015



MATERIALES Y MÉTODOS

- **Outcome primario:**

Necesidad de soporte respiratorio dentro de las 72 horas de nacimiento:

- Uso CPAP o cánula nasal alto flujo por al menos 2 horas consecutivas.
- Uso de oxígeno suplementario con FiO₂ al menos 30% por al menos 4 horas continuas.
- Uso ECMO.
- Uso de Ventilación mecánica.
- Muerte fetal in utero y/o muerte neonatal.

- **Outcomes secundarios:**

- Neonatales
- Maternos

MATERIALES Y MÉTODOS

■ Outcomes secundarios neonatales:

- Complicación respiratoria severa:
 - Uso CPAP o cánula nasal alto flujo por al menos 12 horas consecutivas.
 - Uso de oxígeno suplementario con FiO₂ al menos 30% por al menos 24 horas continuas
 - ECMO
 - Ventilación mecánica
- SDR
- Taquipnea transitoria RN
- Apnea
- Displasia broncopulmonar
- Administración de surfactante
- Necesidad de resucitación
- Hipoglicemia
- Dificultad para alimentarse
- Enterocolitis necrotizante
- HIC
- Sepsis neonatal
- Neumonía
- Muerte post-alta

MATERIALES Y MÉTODOS

- **Outcomes secundarios maternos:**
 - Corioamnionitis
 - Endometritis
 - Parto previo a administración completa corticoides
 - Duración de la hospitalización
 - Índice de cesáreas



RESULTADOS

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline.*

Characteristic	Betamethasone (N = 1429)	Placebo (N = 1402)
Indication for trial entry — no. (%)		
Preterm labor with intact membranes	400 (28.0)	392 (28.0)
Ruptured membranes	316 (22.1)	304 (21.7)
Expected delivery for gestational hypertension or preeclampsia	370 (25.9)	385 (27.5)
Expected delivery for fetal growth restriction	46 (3.2)	48 (3.4)
Expected delivery for oligohydramnios	50 (3.5)	42 (3.0)
Expected delivery for other indication	247 (17.3)	231 (16.5)
Gestational age at trial entry — no. (%)		
≤34 wk 6 days	369 (25.8)	399 (28.5)
35 wk 0 days to 35 wk 6 days	571 (40.0)	532 (37.9)
≥36 wk 0 days	489 (34.2)	471 (33.6)

Mean (\pm SD) maternal age — yr	28.6 \pm 6.3	27.8 \pm 6.1	(1)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
Black	376 (26.3)	381 (27.2)	
White	828 (57.9)	800 (57.1)	
Asian	57 (4.0)	39 (2.8)	
Other, unknown, or more than one race	168 (11.8)	182 (13.0)	
Hispanic	405 (28.3)	448 (32.0)	(2)
Nulliparous — no. (%)	457 (32.0)	448 (32.0)	
Smoking during current pregnancy — no. (%)	204 (14.3)	186 (13.3)	
Preeclampsia or gestational hypertension — no. (%)	433 (30.3)	440 (31.4)	
Gestational diabetes — no. (%)	153 (10.7)	153 (10.9)	
Major congenital anomaly in infant — no. (%) [‡]	11 (0.8)	21 (1.5)	

(1) P: 0,001

(2) P: 0,03

Table 2. Neonatal Respiratory Outcomes.*

Outcome	Betamethasone (N = 1427) <i>no. (%)</i>	Placebo (N = 1400) <i>no. (%)</i>	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome†	165 (11.6)	202 (14.4)	0.80 (0.66–0.97)	0.02
CPAP or high-flow nasal cannula for ≥2 continuous hr	145 (10.2)	184 (13.1)	0.77 (0.63–0.95)	0.01
Fraction of inspired oxygen of ≥0.30 for ≥4 continuous hr	48 (3.4)	61 (4.4)	0.77 (0.53–1.12)	0.17
Mechanical ventilation	34 (2.4)	43 (3.1)	0.78 (0.50–1.21)	0.26
ECMO	0	0	NA	NA
Stillbirth or neonatal death ≤72 hr after birth	0	0	NA	NA
Severe respiratory complication‡	115 (8.1)	169 (12.1)	0.67 (0.53–0.84)	<0.001
CPAP or high-flow nasal cannula for ≥12 continuous hr	93 (6.5)	147 (10.5)	0.62 (0.48–0.80)	<0.001
Fraction of inspired oxygen of ≥0.30 for ≥24 continuous hr	20 (1.4)	34 (2.4)	0.58 (0.33–1.00)	0.05

Need for resuscitation at birth§	206 (14.5)	260 (18.7)	0.78 (0.66–0.92)	0.003
Respiratory distress syndrome	79 (5.5)	89 (6.4)	0.87 (0.65–1.17)	0.36
Transient tachypnea of the newborn	95 (6.7)	138 (9.9)	0.68 (0.53–0.87)	0.002
Apnea	33 (2.3)	37 (2.6)	0.88 (0.55–1.39)	0.57
Bronchopulmonary dysplasia	2 (0.1)	9 (0.6)	0.22 (0.02–0.92)¶	0.04
Pneumonia	6 (0.4)	13 (0.9)	0.45 (0.17–1.19)	0.10
Surfactant use	26 (1.8)	43 (3.1)	0.59 (0.37–0.96)	0.03
Composite of respiratory distress syndrome, transient tachypnea of the newborn, or apnea	198 (13.9)	249 (17.8)	0.78 (0.66–0.93)	0.004
Pulmonary air leak	5 (0.4)	6 (0.4)	0.82 (0.25–2.68)	0.74

Table 3. Other Secondary Neonatal Outcomes.*

Outcome	Betamethasone (N= 1427)	Placebo (N= 1400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Neonatal death — no. (%)	2 (0.1)	0	NA	0.50
Mean (\pm SD) birth weight — g	2637 \pm 480	2654 \pm 484		0.32
Birth weight in <10th percentile — no. (%)	255 (17.9)	220 (15.7)	1.14 (0.96–1.34)	0.13
Gestational age at delivery — no. (%)				0.10
\leq 34 wk 6 days	193 (13.5)	213 (15.2)		
35 wk 0 days to 35 wk 6 days	394 (27.6)	386 (27.6)		
36 wk 0 days to 36 wk 6 days	609 (42.7)	568 (40.6)		
37 wk 0 days to 38 wk 6 days	202 (14.2)	185 (13.2)		
\geq 39 wk 0 days	29 (2.0)	48 (3.4)		
Necrotizing enterocolitis — no. (%)	0	1 (0.1)		
Proven neonatal sepsis — no. (%)	9 (0.6)	11 (0.8)	0.80 (0.33–1.93)	0.62
Grade 3–4 intraventricular hemorrhage — no. (%)	2 (0.1)	0		

Composite of respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhage, or necrotizing enterocolitis — no. (%)	81 (5.7)	90 (6.4)	0.88 (0.66–1.18)	0.40
Hypoglycemia — no. (%) [†]	343 (24.0)	210 (15.0)	1.60 (1.37–1.87)	<0.001
Median time until first feeding (IQR) — hr	5.5 (1.4–24.7)	9.9 (1.7–29.1)		0.004
Feeding difficulty — no. (%)	211 (14.8)	223 (15.9)	0.93 (0.78–1.10)	0.40
Hyperbilirubinemia — no. (%)	167 (11.7)	140 (10.0)	1.17 (0.95–1.40)	0.15
Hypothermia — no. (%)	132 (9.3)	112 (8.0)	1.16 (0.91–1.47)	0.24
Admission to intermediate care nursery or NICU — no. (%)				
Any duration	596 (41.8)	629 (44.9)	0.93 (0.85–1.01)	0.09
Duration ≥3 days	470 (32.9)	518 (37.0)	0.89 (0.80–0.98)	0.03
Median length of hospital stay (IQR) — days	7 (4–12)	8 (4–13)		0.20

Table 4. Maternal Outcomes.*

Outcome	Betamethasone (N = 1427)	Placebo (N = 1400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Chorioamnionitis — no. (%)	20 (1.4)	32 (2.3)	0.61 (0.35–1.07)	0.08
Postpartum endometritis — no. (%)	16 (1.1)	16 (1.1)	0.98 (0.49–1.95)	0.96
Cesarean delivery — no. (%)	454 (31.8)	431 (30.8)	1.03 (0.93–1.15)	0.56
Median interval from randomization to delivery (IQR) — hr	33.0 (15.2–111.6)	30.6 (14.6–111.0)		0.57
Median length of hospital stay (IQR) — days	3 (3–5)	3 (3–5)		0.11

DISCUSIÓN

- La administración de betametasona en mujeres con riesgo de parto prematuro tardío disminuyó:
 - Substancialmente la necesidad de apoyo respiratorio (CPAP y alto flujo cánula nasal) durante las primeras 72 horas posterior al nacimiento.
 - Complicaciones respiratorias severas (CPAP o Alto flujo por cánula nasal por al menos 12 hrs y/o FiO₂ al menos 30% por al menos 24 horas), taquipnea transitoria del RN y displasia broncopulmonar junto con reducir las tasas del uso de surfactante y estadía prolongada en UPCN.
- Dichos hallazgos se evidenciaron a pesar de la dificultad en la predicción del momento del parto, resultando solo en un 60% la administración de ambas dosis de corticoides.
- Aumento significativo de hipoglicemia neonatal (24 vs 15 %), sin asociarse a otras complicaciones neonatales ni maternas descritas.
- No existió diferencia significativa en la incidencia de SDR, ingreso a UPCN y en el resto de Outcomes.



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal • Fetal
Medicine

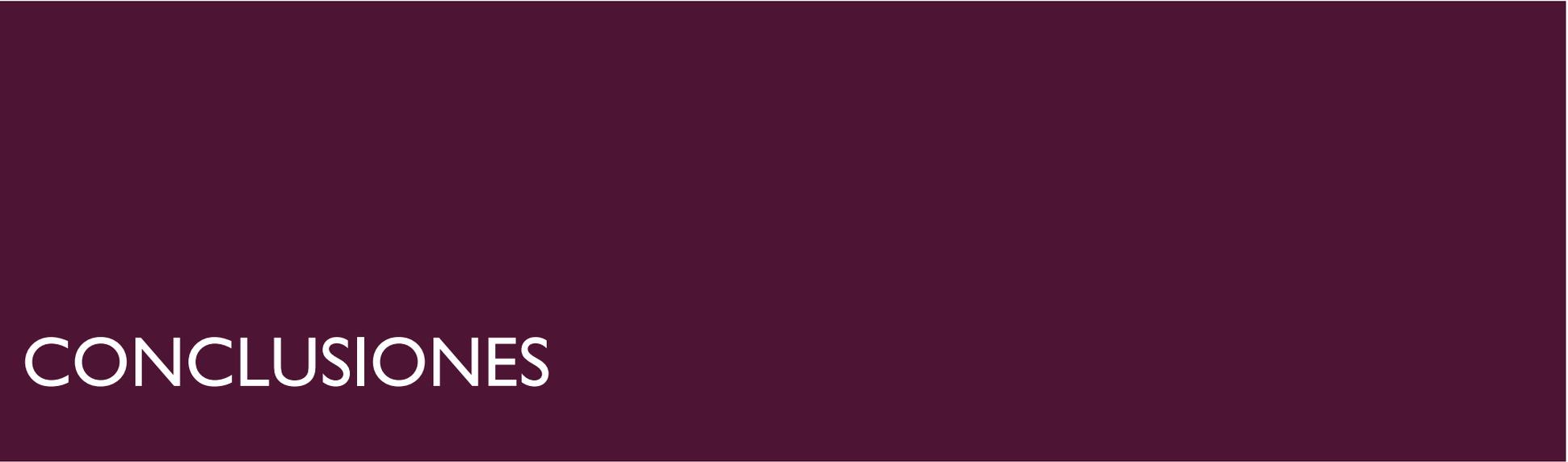
- Antenatal corticosteroid administration should not be administered to women with chorioamnionitis.
 - Tocolysis should not be used to delay delivery in women with symptoms of preterm labor to allow administration of antenatal corticosteroids. Medically/obstetrically indicated preterm delivery should not be postponed for steroid administration.
 - Antenatal corticosteroids should not be administered if the patient has already received a course antenatal corticosteroids.
 - Newborns should be monitored for hypoglycemia
- For women with symptoms of preterm labor, cervical dilation should be ≥ 3 cm or effacement ≥ 75 percent before treatment and tocolysis should not be used to delay delivery for completion of the course of steroids.
 - For women with potential medical/obstetric indications for early delivery, steroids should not be administered until a definite plan for delivery has been made.



POSIBLES RIESGOS Y ASPECTOS A CONSIDERAR

POSIBLES RIESGOS Y ASPECTOS A CONSIDERAR

- Mientras que el uso corticoides antenatales en <34 semanas pareciera tener un efecto benéfico en el neurodesarrollo, poco se sabe sobre los efectos a largo plazo en >34 semanas.
 - A las 34 semanas, el peso cerebral corresponde solo al 65% de un cerebro de término y la formación surcos y circunvoluciones aún están en desarrollo.
 - Entre las 34-40 semanas, existe un crecimiento cerebral 35%, aumento del volumen cortical en 50% y el 25% del desarrollo cerebeloso, dado principalmente por un incremento en 5 veces del depósito de mielina en la sustancia blanca.
 - Es por eso, que la exposición a corticoides exógenos durante dicho periodo podría producir mayores consecuencias sobre el neurodesarrollo más que en otro periodo de la gestación.
- Efecto metabólico y hormonal sobre el uso de corticoides antenatales >34 semanas
 - Aumento de la incidencia de hipoglicemia en varios estudios, posiblemente explicada por hiperglicemia materna 2° a la administración de corticoides, lo que produciría hiperinsulinemia fetal y mayor riesgo de hipoglicemia.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- El uso de corticoides prenatales en embarazadas con alto riesgo de parto prematuro tardío, pudiera ser beneficioso en aquellas pacientes con similares características clínicas al establecido por el estudio ALPS, principalmente en la disminución de incidencia TTN, uso de soporte respiratorio (CPAP y cánula nasal a alto flujo), displasia broncopulmonar y uso de surfactante, por lo que pudiera ser utilizado con precaución en dicha población.
- Se necesita mayor evidencia sobre efectos benéficos/nocivos tanto a corto como largo plazo para poder recomendar de forma universal la administración de corticoides prenatales en prematuros tardíos.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory: Antenatal Corticosteroid Administration in the Late Preterm Period. 2016.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. N Engl J Med 2016.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50(4): 515-25.
- Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1): 322-35.
- Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. JAMA 1995; 273(5): 413-8
- 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.
- Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. BMJ 2011; 342: d1696.
- Society of Maternal Fetal Medicine Publications Committee. SMFM Statement: 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.
- Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery - UpToDate

CORTICOTERAPIA EN PREMATUROS TARDÍOS

REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA - ¿QUÉ SABEMOS?

DR. NICOLÁS HIDALGO M – EDF HOSPITAL DE MAULLÍN

DR. FERNANDO URZÚA – GINECO-OBSTETRA HPM

ROTACIÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

15 DE JUNIO DEL 2017