



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

“USO DE CORTICOIDES ANTENATALES PARA LA MADURACIÓN PULMONAR FETAL: ¿CAMBIO DE PARADIGMA?”

TUTORA: SONIA CASERÍO CARBONERO

AUTORA: SOFIA MEDINA FERNANDEZ

Universidad de Valladolid

Curso 2021-2022

ÍNDICE

I.	RESUMEN	2
II.	INTRODUCCIÓN	3
A.	Antecedentes	4
B.	Papel de los corticoides en la maduración pulmonar fetal.	4
C.	Pautas disponibles.	4
D.	Efectos de los corticoides prenatales.	5
E.	Identificación amenaza de parto pretérmino.	6
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	6
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	7
A.	Diseño del estudio y selección de pacientes.	7
B.	Variables de estudio	7
C.	Análisis estadístico.	8
D.	Aprobación del comité ético.	9
V.	RESULTADOS	9
VI.	DISCUSIÓN	15
VII.	CONCLUSIONES	18
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	19
IX.	ANEXOS	22

I. RESUMEN

Introducción

La prematuridad supone una causa importante de morbimortalidad neonatal. Entre las medidas para reducirla, la terapia con corticoides antenatales para la maduración pulmonar fetal supone un pilar fundamental. Sin embargo, para mantener un óptimo equilibrio beneficio/riesgo es necesario optimizar e individualizar su uso.

Objetivo

Valorar la adherencia actual a los protocolos de corticoterapia antenatal en las unidades de Neonatología y comparar diferentes estimadores de salud en los recién nacidos tratados. Tras el análisis se planteará un plan de mejora.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo. Se incluye a todos los pacientes (n=281) de ≤ 32 semanas y/o ≤ 1500 gramos nacidos en el HURH de Valladolid entre el 1 enero de 2011 y 31 diciembre 2021. Se ha dividido a los pacientes en función de la pauta de corticoides prenatales recibida y en dos periodos 2011-2015 vs 2016-2021. Se han estudiado un total de 42 variables.

Resultados

Se incluyen 281 pacientes, el 90% tratados con corticoides prenatales. La mayoría, 73%, recibieron pauta completa con al menos dos dosis. El nacimiento, en contra de lo deseado, se produjo en periodo subóptimo en el 66% de los RN. La vía de parto de elección fue la cesárea en el 71.3% de casos, con reducción estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en el periodo 2016-2021. Los resultados demuestran reducción de neumotórax, hemorragia interventricular y muerte neonatal en los pacientes tratados con corticoides con diferencias estadísticamente significativas en los RN expuestos a corticoides.

Conclusión

La adherencia al tratamiento con corticoides prenatales basados en las guías internacionales actuales es muy alta evidenciándose una mejora en la optimización del tratamiento con corticoides prenatales en los últimos años. A pesar de los avances existe un margen de mejora en el uso de corticoides por lo que este TFG será la base de un plan de mejora para la unidad.

Palabras clave: prematuridad, corticoides, complicaciones.

II. INTRODUCCIÓN

La prematuridad, definida como el nacimiento antes de 36+6 semanas de gestación, constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal (1) y es responsable de un alto porcentaje de discapacidad infantil. En nuestro medio la causa más común de hospitalización en mujeres embarazadas, después del parto a término, es la amenaza de parto pretérmino (APP), con una prevalencia del 9.6%(2). Así, la tasa de prematuridad se considera uno de los principales indicadores sanitarios de los países.

Los RN pretérmino tienen mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo. La patología respiratoria, en concreto, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), es una complicación grave del parto prematuro y la principal causa de mortalidad (3). Uno de los factores implicados es que durante el embarazo los niveles de glucocorticoides (cortisol y corticosterona) se mantienen a niveles estables, elevándose solo en etapas finales de la gestación (**Figura 1**).

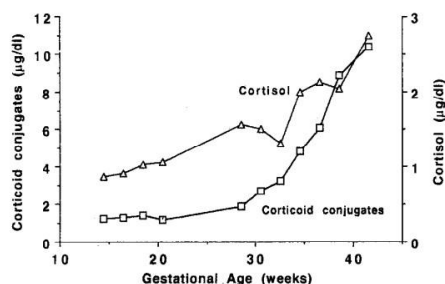


Figura 1. Niveles de glucocorticoides durante la gestación. Corticoides conjugados: cortisol + corticosterona Elevación de los niveles de corticoides a partir de la semana 20 de gestación y de forma más tardía, a partir de la semana 30 de los corticoides conjugados coincidiendo con el proceso de maduración pulmonar fetal (4).

Para su prevención, se utiliza la terapia con corticoides administrados de forma intramuscular a la madre con el objetivo de acelerar la maduración pulmonar del recién nacido. Se indica así, en toda gestante con amenaza de parto prematuro entre 24-34 semanas de gestación y de forma individualizada en menores de 24 semanas y hasta 34+6 semanas.

Hasta 2021 las actuaciones se han guiado por los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (5) actualmente en revisión según nuevas evidencias.

A. Antecedentes

La introducción de los corticoides como parte del proceso de maduración pulmonar fetal supusieron un antes y un después en la historia de la Neonatología. En 1972, Ligging y Howie, tras un estudio en animales, identificaron los primeros resultados sobre el beneficio de los corticoides donde aseguraban una reducción en la mortalidad del 15% al 3.2% gracias a una mayor maduración pulmonar fetal (6). A partir de ese momento han sido muchos los que han respaldado estos hallazgos, destacando la Reunión de Cosenso de Maryland donde se expuso el metaanálisis de Codwey de 1990(6). En Europa, el programa EURAIL estudió entre 1990-2000 el uso de corticoides contra la inmadurez pulmonar fetal en 14 países concluyendo que los corticoides prenatales forman parte de la práctica de un 67% de las unidades de neonatología, situándose España por encima de la media con un 80% (7) (8).

B. Papel de los corticoides en la maduración pulmonar fetal.

El efecto principal de los corticoides en la maduración pulmonar fetal radica en inducción de las células alveolares de tipo II (neumocitos tipo II) para que produzcan surfactante pulmonar. Esto se consigue a través de la unión de los corticoides exógenos a receptores citoplasmáticos específicos de las células alveolares activando la transcripción a ARNm (4) y traducción génica en primer lugar de la proteína SP-A y posteriormente B,C y D (9) (10). Del mismo modo se unirían a los fibroblastos del parénquima favoreciendo la formación de fosfolípidos. Se consigue así una doble acción; aumento del surfactante y maduración del parénquima pulmonar (11).

Numerosos estudios avalan la eficacia de los corticoides prenatales en la maduración pulmonar fetal y reducción de hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante y muerte neonatal (12) sin suponer un aumento de riesgo para la madre. Sin embargo, carecemos de estudios que determinen los efectos derivados de la supresión suprarrenal, inmunosupresión y exposición sistémica de estos tratamientos, especialmente cuando se realizan en cursos repetidos. Por ello es necesario individualizar su uso, dosis, frecuencia de dosis y forma de administración.

C. Pautas disponibles.

Se emplean mayoritariamente dos tipos de corticoides: betametasona o dexametasona.

Su acción es posible dado que a diferencia de otros corticoides no son inactivadas por la 11-beta-hidroxilasa de manera que pueden atravesar la barrera placentaria.

Se define un ciclo completo de betametasona como 12mg/2dosis en 24 horas o dexametasona 6mg/4dosis en 24 horas(11). Ambas presentan una farmacocinética similar, con un menor tiempo de circulación alcanzando niveles máximos más bajos con la dexametasona pero un tiempo más prolongado de actividad (4) (11).

Aunque existen diferentes opciones (**Anexo 1**), la más comúnmente utilizada es la administración de 6 mg de betametasona acetato junto con 6 mg dexametasona fosfato vía intramuscular en dos dosis separadas por 24 horas, o en forma de pauta rápida separadas por 12 horas en caso de amenaza inmediata de parto pretérmino.

Se estima que el efecto óptimo de los corticoides antenatales para la maduración pulmonar fetal se extiende desde 24 horas a 7 días post-tratamiento. Sin embargo; el nacimiento de los recién nacidos durante el periodo óptimo solo ocurre en el 30 % de los casos, produciéndose el 70% de partos en periodo subóptimo (6).

Hasta ahora, en caso de persistir la amenaza de parto pasados estos 7 días están indicado repetir una dosis de betametasona 12mg o una pauta completa si reaparece pasados 14 días. En cualquier caso, el número de dosis totales no sobrepasará las 6 dosis.

D. Efectos de los corticoides prenatales.

A pesar de los numerosos beneficios no debemos olvidar que la exposición de los corticoides se extiende a todo el organismo. Algunos autores afirman su asociación con efectos adversos a nivel neurosensorial y necesidad de una mayor atención médica (13). Así mismo se estima que la exposición a 1 ng/ml describe la exposición mínima necesaria para 48 horas, siendo estos niveles mucho más bajos a los que se alcanzan con la dosis actual (3). Sin embargo, carecemos de estudios prospectivos en humanos que evalúen los efectos de los corticoides a largo plazo y su relación con la atención sanitaria requerida. Además, la evidencia disponible hasta el momento se limita a países desarrollados donde los servicios sanitarios difieren altamente de otros países de bajo ingreso.

De este modo parece evidente la necesidad de individualizar en uso de corticoides prenatales para obtener el máximo beneficio con los menores efectos adversos posibles sobre la madre y el recién nacido.

Por ello es necesario un diagnóstico preciso para identificar aquellas pacientes con riesgo de parto prematuro inminente.

E. Identificación amenaza de parto pretérmino.

La APP, se define por la presencia de 4 contracciones uterinas en 20 minutos u 8 en 60 minutos asociada a cambios progresivos del cérvix, tales como dilatación cervical > 2cm y borramiento >80% entre las 24+0 y 36+6 semanas de gestación independientemente de la integridad de membranas (11).

Su diagnóstico se ha visto modificado a lo largo del tiempo. Tradicionalmente el diagnóstico ha sido clínico mediante evidencia de las contracciones y medición de la dilatación cervical con el test de Bishop (**Anexo 2**). Sin embargo, dada la alta tasa de FP evidenciados (14), actualmente según la SEGO (5) la medición de la longitud cervical mediante ecografía transvaginal (14) (15) supone el método de elección.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Revisión de la adherencia a los protocolos vigentes de corticoterapia antenatal y evaluar la necesidad de actualización y cambio según nuevas evidencias.

El **objetivo principal** describir el uso de corticoides antenatales en una unidad neonatal de nivel III.

Entre los **objetivos secundarios** se plantea:

- Comparar morbilidad en recién nacidos vivos tratados con corticoides antenatales nacidos en periodo óptimo (24h-7días) frente a aquellos nacidos en periodo subóptimo.
- Plantear un plan de mejora para adaptaciones a las nuevas recomendaciones.

Con todo esto se pretende establecer una guía de actuación que permita un uso seguro de los corticoides en la atención neonatal adaptados a las recomendaciones actuales.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio y selección de pacientes.

El diseño de estudio es observacional, descriptivo de tipo retrospectivo.

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda sistemática de los estudios más actuales y relevantes sobre el tema utilizando PubMed como buscador principal y otros como Cochrane, Elsevier y Web of Science de forma auxiliar.

La cohorte incluye a todos los pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional y/o ≤ 1500 gramos nacidos vivos e ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (HURH) entre el 1 enero de 2011 y el 31 diciembre de 2021.

- Criterios de inclusión: RN vivos menores de 32 semanas de edad gestacional y/o ≤ 1500 gramos
- Criterios de exclusión: RN fallecidos al nacimiento o nacidos extramuros.

Los datos fueron extraídos de los registros contenidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del hospital. El estudio ha sido desarrollado en la Unidad de Neonatología del Hospital Río Hortega de Valladolid dentro de la práctica habitual del abordaje del parto pretérmino.

Se manejan datos anonimizados o pseudoanonimizados de manera que la base de datos elaborada no permite la identificación de los pacientes, se han codificado por números consecutivos sin asociar datos personales.

B. Variables de estudio

Se recogieron las siguientes variables:

- Factores sociodemográficos: Sexo (femenino o masculino), EG SEM (semanas completas de gestación), EG (edad gestacional), peso del RN, tipo de gestación (única o múltiple), edad materna, APGAR 1 minuto, APGAR 5 minutos, CRIB 1, CRIB 2.
- Factores clínicos:
 - I. Corticoterapia.

La correcta identificación de la pauta se ha definido como completa en aquellos RN vivos que han recibido al menos 2 dosis de corticoides y parcial aquellos con una sola dosis de corticoides antenatales. Además, se ha dividido a los pacientes en tres categorías en función de la fecha de parto desde la pauta de corticoides asumiendo:

- Subóptimo <24 horas: RN en menos de 24 horas de la segunda dosis
- Subóptimo >7 días: RN vivo nacido más de 7 días después de la segunda dosis de corticoides
- Óptimo: RN vivo nacido entre 24 horas y 7 días después de la segunda dosis de corticoides.

Finalmente se ha contabilizado en número total de dosis teniendo en cuenta las posibles dosis de recuerdo.

II. Tratamientos adicionales

Sulfato de Mg, antibioterapia intraparto, reanimación, reanimación avanzada, surfactante, días VMNI, días VMI, días OAF, días oxigenoterapia, días UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

III. Complicaciones asociadas

Coriamnionitis, neumotórax, DPB: grado displasia broncopulmonar HIV: hemorragia intraventricular, LMP: leucomalacia multifocal progresiva, sepsis precoz, sepsis tardía, ROP: retinopatía del prematuro, éxitus.

C. Análisis estadístico.

Se ha procedido a generar una base de datos en Excell y posteriormente análisis individual a través del programa de análisis estadístico SPSS versión 22.0.

Para la **estadística descriptiva** las variables cuantitativas de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE). Se han utilizado gráficos de sectores para su exposición. Las variables cualitativas han sido descritas mediante tablas de frecuencia absolutas o relativas de sus categorías.

En cuanto al **análisis de asociación** en las variables cuantitativas se ha estudiado mediante el Chi cuadrado de Pearson aplicando la corrección de continuidad de Yates para frecuencias esperadas menores de 5 y en las variables cualitativas se ha representado con tablas de contingencia usando la prueba de Chi-cuadrado para su

estudio con test exacto de Fisher en tablas 2x2 o razón de verosimilitud en caso de más de dos categorías.

D. Aprobación del comité ético.

Este estudio se ha llevado a cabo ajustado a la legislación vigente (Ley 14/2007 de investigación biomédica y Ley Orgánica 3/2018, del 5 de Diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales).

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área Oeste de Valladolid **CEIm 22-EO035..**

V. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2011-2021) nacieron vivos en el HURH 281 pacientes con peso $\leq 1500\text{g}$ y/o ≤ 32 semanas de gestación basándonos en los datos aportados por el servicio de Neonatología de este Hospital.

- **Variables sociodemográficas.**

De los RN vivos estudiados 127 fueron mujeres (45.2%) y 154 varones (54.8%). Del total de gestantes hubo 117 (41.63%) gestaciones múltiples y 164 gestaciones únicas (58.37%). Las variables sociodemográficas se recogen en la **Tabla 1.**

<u>Variables sociodemográficas.</u>	
Edad gestacional (sem)	29.7 \pm 2.382 (23-35)
Peso RN (g)	1290 \pm 313.201 (600-2110)
Edad materna (años)	33.72 \pm 5.738 (18-45)
Apgar 1 minuto	6.88 \pm 2.227 (1-9)
Apgar 5 minutos	8.40 \pm 1.523 (1-10)
CRIB1	1.93 \pm 2.653 (0-14)
CRIB2	6.20 \pm 3.264 (0-17)

Tabla 1. Variables sociodemográficas de las madres y sus RN.

- **Tratamiento con corticoides prenatales.**

Del total de los pacientes incluidos; 253 (90%) pacientes recibieron algún tratamiento con corticoides prenatales. De ellos, 205 (73%) en forma de pauta completa y 48(17%) pauta parcial. Tan solo 28 (10%) pacientes no recibieron ninguna dosis, en la mayoría de casos por parto inminente.

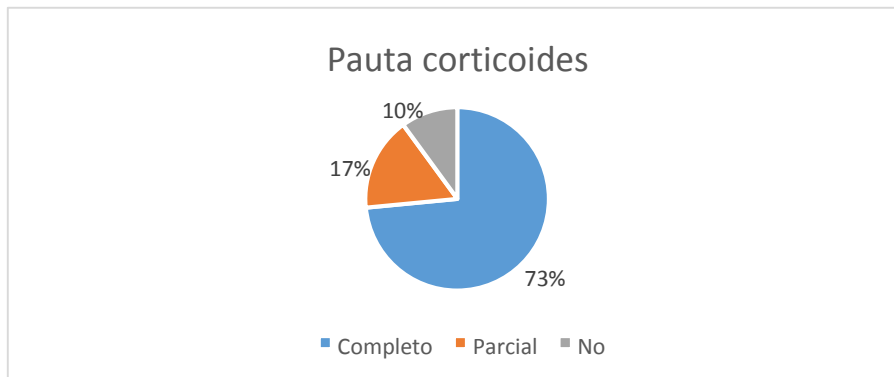


Figura 2. Pauta de corticoides

- **Momento y vía de parto.**

En cuanto al nacimiento en el periodo subóptimo, se han dividido en dos grupos en función de si nacieron en las primeras 24 horas o pasados >7 días de la pauta de corticoides. Se deduce así que todos los pacientes nacidos en periodo subóptimo <24 horas solo pudieron recibir pauta parcial de corticoides.

Nacieron en periodo óptimo 86 (34%) y en subóptimo 164 (66%). De estos últimos lo hicieron 75 (30%) por nacimiento antes de 24 horas de la administración de la primera dosis y 89 (36%) pasado más de 7 días de su administración.

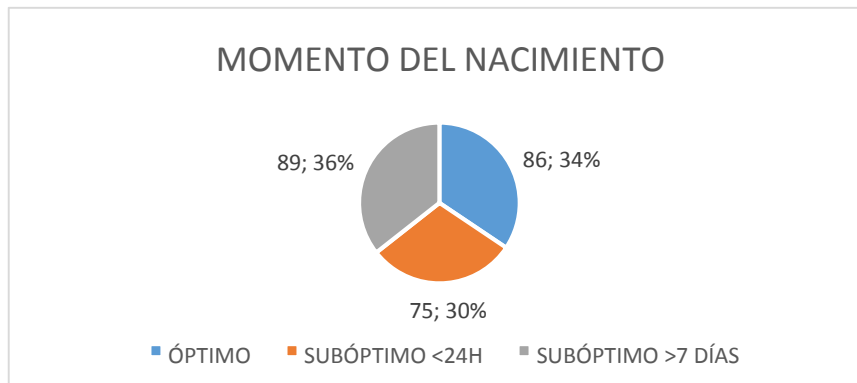


Figura 3. Momento del nacimiento

En lo que a la vía de parto se refiere, la cesárea fue necesaria en 202 pacientes (71.9%), mientras que la vía vaginal fue posible en 79 pacientes (28.1%).

Posteriormente se procedió a dividir a los pacientes en **dos periodos de tiempo** en función de su fecha de nacimiento **2011-2015 y 2016-2021.**

Para ambos periodos se valoran los mismos parámetros maternos y perinatales. En el periodo entre 2011-2015 la proporción de nacidos vivos (n=126) fue menor que en el segundo periodo 2016-2021 (n=155).

□ **Variables sociodemográficas.**

Las variables sociodemográficas de estos pacientes quedan recogidas en la **Tabla 2**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad gestacional, peso del RN al nacimiento, edad materna, Apgar 5 min o índices pronósticos de mortalidad neonatal CRIB, sin embargo, sí se ha demostrado de forma estadísticamente significativa un Apgar 1 minuto menor en los pacientes del periodo 2016-2021 (p=0.004)

	<u>Variables sociodemográficas</u>		
	2011-2015 (n= 126)	2016-2021 (n=155)	<i>P</i>
EG SEM	29.80 ± 2.187	29.68 ± 2.535	0.665
PESO RN (g)	1311.47 ± 304,697	1273.97 ± 319.941	0.319
EDAD MATERNA	34.14 ± 5.366	33.37 ± 6.019	0.265
APGAR 1 MIN	7.30 ± 2.106	6.53 ± 2.269	0.004
APGAR 5 MIN	8.54 ± 1.563	8.28 ± 1.484	0.151
CRIB 1	1.95 ± 2.626	1.91 ± 2.683	0.546
CRIB 2	6.07 ± 3.189	6.32 ± 3.335	0.164

Tabla 2: Variables sociodemográficas de las madres y los RN divididas por periodos de tiempo. EG: edad gestacional. RN: recién nacido.

• **Tratamiento con corticoides prenatales.**

La tasa del uso de corticoides fue muy alta en ambos periodos. Del primer grupo 117 pacientes (93.9%) recibieron tratamiento con corticoides perinatales mientras que 9 (7.1%) no lo recibieron. En el segundo, 136 (87.7%) pacientes se beneficiaron de la pauta y 19 (12.3%) no recibieron corticoides perinatales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos (p= 0.15).

De las mujeres identificadas con riesgo de parto prematuro, en ambos periodos la pauta completa fue la más utilizada. En el primer periodo 98 mujeres (77.8%) recibieron un ciclo completo y 19 (15%) pauta parcial. De las mujeres del segundo periodo de tiempo 107 (69%) recibieron al menos un ciclo completo de corticoides mientras que 29 (18.7%) solo recibieron una dosis.

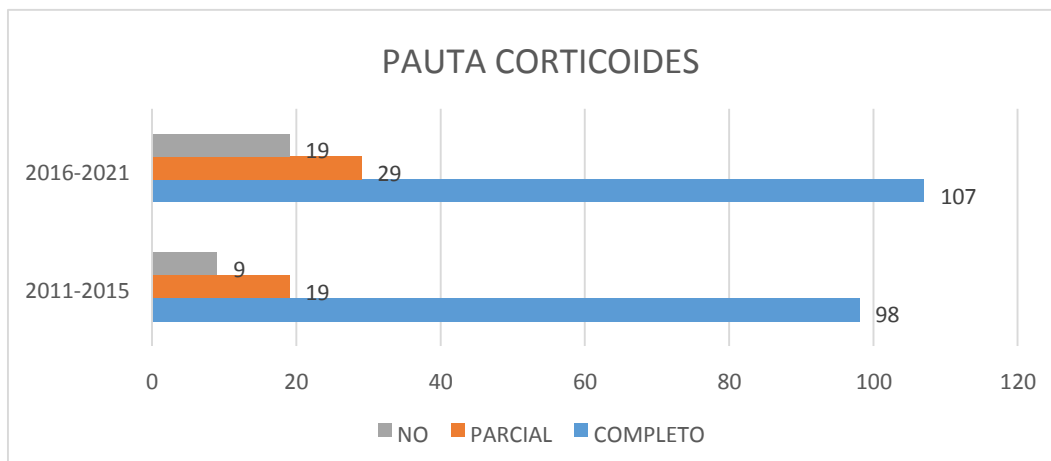


Figura 4. Pauta de corticoides dividida por periodos de tiempo

- **Momento y vía de parto**

En cuanto al momento del parto, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ningún periodo. Entre 2011-2015, 35 (27.8%) nacieron en las primeras 24 horas frente a 40 (25.8%) del periodo 2016-2021 ($p=0.710$). Nacieron en periodo subóptimo >7 días en el primer periodo con 46 (36.5%) frente a los 43 (27.7%) del segundo periodo ($p=0.116$). Nacieron en periodo óptimo en el primer periodo 33 (26.2%) frente a 53 (34.2%), aunque nacieron más en periodo óptimo en segundo periodo de tiempo no se encontró significación estadística ($p=0.148$).

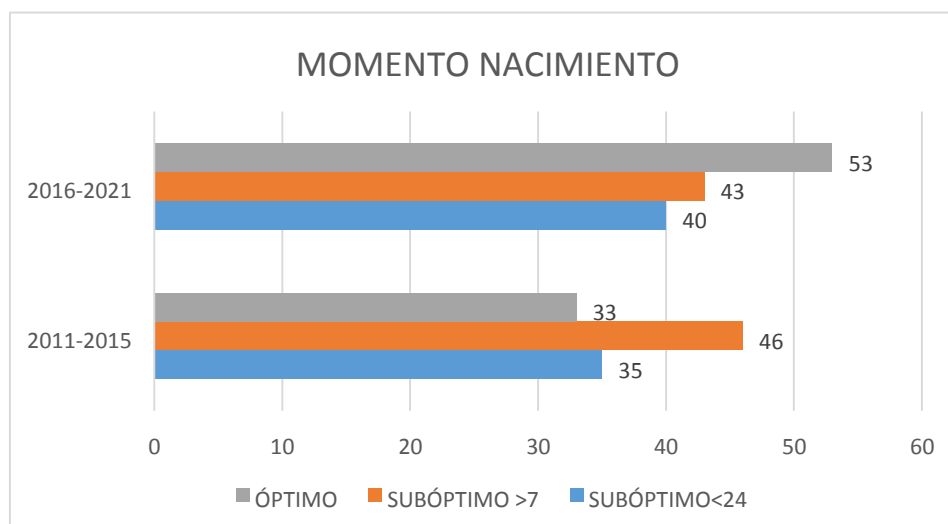


Figura 5. Momento del nacimiento por periodos de tiempo.

En lo que a la vía de parto se refiere, el número de partos por cesárea fue menor en el segundo periodo con 99 nacimientos (63.9%) que en el primer periodo de tiempo con

103 nacimientos (81.7%) encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

- **Tratamientos adicionales.**

Tras el nacimiento debido a la inmadurez orgánica la mayor parte de los recién nacidos necesitaron cuidados hospitalarios adicionales.

En el periodo entre 2011-2015, 51 recién nacidos (40.5%) necesitaron reanimación avanzada mientras que en 75 pacientes (59.5%) no fue necesario. Estos datos se aumentaron notablemente en el segundo periodo donde de los 155 pacientes, en 91 (58.7%) se realizó reanimación avanzada. Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mayor necesidad de reanimación avanzada ($p < 0.02$).

El surfactante pulmonar para tratamiento del síndrome de distrés respiratorio (SDR) se empleó en 39 pacientes (31%) del periodo 2011-2015 y en 56 (36.1%) del periodo 2016-2021 sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

El resto de tratamientos adicionales que fueron necesarios en los RN en ambos periodos de tiempo quedan recogidos en la **Tabla 3**. En cuanto al aumento de necesidad en el periodo 2016-2021 de oxigenoterapia a alto flujo en el postnacimiento los datos son estadísticamente significativos ($p = 0.02$) sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables.

	<u>Tratamiento adicionales</u>		
	2011-2015	2016-2021	p
VMC días	1.89 ± 4.885	1.23 ± 2.943	0.164
VNI días	10.15 ± 11.544	11.33 ± 14.361	0.457
OAF días	2.83 ± 6.295	5.85 ± 9.039	0.002
O2 días	4.44 ± 13.436	8.31 ± 20.125	0.065
UCIN días	14.51 ± 13.292	16.41 ± 15.005	0.269

Tabla 3. Tratamientos adicionales. VMC: ventilación mecánica. VNI: ventilación no invasiva. OAF: oxigenoterapia a alto flujo O2: oxigenoterapia. UCIN: unidad cuidados intensivos neonatales.

□ **Complicaciones asociadas.**

Las complicaciones neonatales asociadas al parto prematuro han sido analizadas por igual en todos los nacidos vivos en ambos periodos independientemente de la edad gestacional y peso al nacimiento. Los resultados quedan expresados en la **Tabla 4**.

Las complicaciones más frecuentes fueron las mismas en ambos periodos, displasia broncopulmonar, HIV y corioamnionitis; sin embargo de forma estadísticamente significativa ($p = 0.006$) los casos de neumotórax fueron menores en el periodo de tiempo 2016-2021 mientras que los de displasia broncopulmonar se multiplicaron ($p=0.045$) sin encontrarse diferencias significativas en el resto de complicaciones evaluadas.

Complicaciones asociadas

	2011-2015	2016-2021	p
Neumotórax	16 (12.7%)	6 (3.9%)	0.006
Displasia broncopulmonar	23 (18.3%)	43 (37.7%)	0.045
HIV	17 (13.5%)	34 (21.9%)	0.078
LMP	3 (2.4%)	8 (5.2%)	0.252
NEC	2 (1.6%)	4 (2.6%)	0.611
Sepsis tardía	11 (6.7%)	13 (8.4%)	0.841
ROP	3 (2.4%)	7 (4.5%)	0.154

Tabla 4. Complicaciones parto prematuro. HIV: hemorragia interventricular. LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva. NEC: enterocolitis necrotizante. ROP: retinopatía del prematuro.

Por último, se ha comparado las complicaciones asociadas (**Tabla 5**) en aquellos RN vivos que recibieron ciclo completo de corticoides Vs ciclo parcial.

	Completo (n=205)	Parcial (n=48)	No (n=28)
Corioamnionitis	35 (17.07%)	9 (18.75%)	2 (7.14%)
Neumotórax	16 (7.80%)	4 (8.33%)	2 (7.14%)
DBP	36 (17.56%)	8 (16.66%)	4 (14.28%)
HIV	31 (15.12%)	11 (22.91%)	9 (32.41%)
Grado 1	20 (9.75%)	6 (12.5%)	4 (14.28%)
Grado 2	7 (3.41%)	1 (2.08%)	1 (3.57%)

Grado 3	2 (0.97%)	1 (2.08%)	1 (3.57%)
Grado 4	2 (0.97%)	2 (4.16%)	3 (10.71%)
LMP	9 (4.39%)	2 (4.16%)	0 (0.00%)
NEC	6 (2.92%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Grado 1	1 (0.49%)		
Grado 2	2 (0.97%)		
Grado 3	3 (1.46%)		
Sepsis tardía	14 (6.82%)	7 (14.58%)	3 (10.71%)
ROP	7 (3.41%)	2 (4.16%)	2 (7.14%)
Grado 1	5 (2.43%)	1 (2.08%)	0 (0.00%)
Grado 2	1 (0.49%)	1 (2.08%)	0 (0.00%)
Grado 3	1 (0.49%)	0 (0.00%)	2 (7.14%)
Éxitus	12 (5.85%)	4 (8.33%)	4 (14.28%)

Tabla 5. Comparación complicaciones RN tratados con ciclo completo Vs ciclo incompleto Vs no tratamiento con corticoides prenatales.

VI. DISCUSIÓN

La prematuridad sigue siendo un reto para la práctica médica dadas las múltiples complicaciones que ocasiona en los recién nacidos y el coste socio-sanitario que supone. La introducción de los corticoides para la maduración pulmonar fetal en mujeres con amenaza de parto prematuro supuso una revolución y su empleo ha ido al alza en las unidades de Neonatología. En 2003 un estudio a nivel europeo establecía una tasa de uso del 52% con objetivos finales de cobertura del 80-85% (7). Por encima de la media estatal y de estos objetivos, nuestro estudio ha alcanzado una cobertura del 90% lo que demuestra que se trata de una estrategia ampliamente instaurada en el HURH.

La mayoría de nuestras pacientes recibió pauta completa con una edad gestacional media de 29.7 semanas. Esto concuerda con las guías internacionales de tratamiento con corticoides antenatales (**Anexo 2**) que indican su uso entre 24-34 semanas de gestación excepto la Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) que extiende su uso hasta las 22-33 semanas de gestación (6). Además, a excepción del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) todas ellas especifican la pauta recomendada. En nuestro caso nos guiamos por las indicaciones de la OMS y todos los

pacientes recibieron pauta con 6mg de betametasona acetato y 6mg de betametasona fosfato en dos dosis separadas por 24 horas (11).

La relación entre el momento en que se recibió la pauta de corticoides y el parto resultados mejorables. Sólo el 34% de los nacimientos se produjeron en periodo óptimo mientras que el 66% de los partos se produjo fuera, datos que concuerdan con los aportados por estudios recientes donde se asumía un 65% de partos fuera de periodo óptimo (6). Esto ratifica la necesidad de identificar adecuadamente la amenaza de parto pretérmino en las gestantes y de implementar planes de mejora en los cuidados obstétricos.

A pesar de esto, se ha producido un cambio en la dinámica. Desglosando, en el periodo entre 2011-2015 el mayor número de los nacimientos (n=46) tuvo lugar en periodo subóptimo, en su mayoría pasados 7 días desde el tratamiento con corticoides, sin embargo, en el periodo entre 2016-2021 el mayor volumen de partos fue en periodo óptimo (n=53). Esto se puede correlacionar con una mejor detección de la amenaza de parto pretérmino principalmente por las técnicas de imagen introducidas como la ecografía transvaginal. El cambio en las conductas obstétricas podría explicar que de forma estadísticamente significativa ($p < 0.001$) el número de cesáreas fue menor en el segundo periodo de tiempo, dado que en la actualidad no hay evidencia suficiente que demuestre la superioridad de la cesárea inmediata frente al parto diferido en amenaza de parto prematuro (16) (17). Por otra parte, a pesar de los datos iniciales se estima un aumento en la tasa de cesárea en los dos últimos años, coincidiendo con la pandemia por COVID-19 como demuestra un estudio multicéntrico recientemente publicado (18) que relaciona la infección por SARS-CoV-2 en gestantes con mayor morbilidad obstétrica.

Encontramos una disminución estadísticamente significativa ($p = 0.006$) en la tasa de neumotórax (RR 0.908 [IC 95% 0.844-0.978]) en el periodo 2016-2021 donde, aunque no significativamente, se evidenció un menor uso de la VMC lo que podría explicarse por una mejor optimización del uso de corticoides, asociado con la actualización en el manejo respiratorio en la Unidad Neonatal que se refleja en un mayor uso de VNI, OAF y uso de surfactante. Revisiones sistemáticas concluyen que como profiláctico (antes 15 minutos de vida) o como terapéutico (19) el tratamiento con surfactante pulmonar disminuye de forma significativa los casos de neumotórax y mortalidad neonatal (20) con buena relación coste-beneficio sin efectos sobre DBP, HIV o sepsis. Se afirma además que estos efectos son más acusados en nacidos de <30 semanas de gestación (20) de nuevo en concordancia con los sujetos de nuestro estudio.

En el segundo periodo se ha demostrado de forma estadísticamente significativa ($p > 0.001$) un peor Apgar 1 minuto y mayor necesidad de reanimación avanzada. Además, los datos demuestran que han aumentado los niños con bajo peso. Entendemos que esto se debe a que, a pesar de nacer en mayor proporción en periodo óptimo, el bajo peso al nacimiento y la menor edad gestacional suponen un criterio superior relacionado con mayor gravedad lo que explica a su vez el mayor número de complicaciones de estos pacientes. En este sentido sería necesario un estudio multivariante que relacione estas variables. Cabe destacar que se han triplicado las gestaciones múltiples. Esto se debe probablemente entre otros factores al aumento de las técnicas de reproducción asistida en los últimos años. Sin embargo, la evidencia sobre corticoides prenatales hasta el momento se basa en datos de gestantes con embarazo único en su mayoría (21). Además, en la mayoría de estudios se excluyen a pacientes con complicaciones asociadas al embarazo lo que difiere altamente de la práctica clínica real donde los corticoides prenatales son administrados independientemente de las comorbilidades (22).

Al analizar el resto de tratamientos que requirieron los recién nacidos, observamos un aumento estadísticamente significativo ($p = 0.002$) en el periodo 2016-2021 de oxigenoterapia a alto flujo (OAF). Este sistema, mantiene un flujo fijo generando presiones variables mejorando la complianza y el volumen pulmonar (23). Aunque no existen evidencias actuales de superioridad sobre la VNI se trata de un método al alza en pediatría que se correlaciona con menor necesidad de soportes superiores de ventilación invasiva como, aunque de forma no significativa demuestran nuestros resultados.

Nuestros resultados apoyan las conclusiones de estudios anteriores (6) sobre los corticoides prenatales que demuestran la reducción de hemorragia intraventricular, sepsis, retinopatía del RN y muerte neonatal. Respecto a las infecciones, los resultados demuestran una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.04$) en la aparición de sepsis tardía.

Si comparamos los dos grupos de pacientes expuestos, podemos concluir una reducción de corioamnionitis, neumotórax, hemorragia intraventricular, sepsis tardía, ROP y mortalidad neonatal en los RN con pauta completa. Una reducción que, aunque no significativa, cercana a la significación en todas las complicaciones por lo que estimamos que los resultados podrían ser significativos en caso de mayor tamaño muestral.

Paradójicamente los casos de displasia broncopulmonar fueron menores en aquellos pacientes no tratados con corticoides y lo mismo ocurre al comparar pauta completa VS

pauta parcial. Además, los resultados muestran que este aumento se ha producido en el segundo periodo de tiempo 2011- 2016. Esto se debe a un cambio en la definición diagnóstica de DBP (1). Otros estudios (24) avalan también estos resultados aludiendo a que la introducción de nuevas modalidades de asistencia respiratoria en los últimos años podría explicar estas diferencias. En cualquier caso, un estudio desglosado permitiría extraer más conclusiones.

Encontramos también una mayor tasa de enterocolitis necrotizante en los pacientes expuestos a corticoides, en contra de la evidencia (25) que afirma una reducción estadísticamente significativa. Al revisar los casos de forma individualizada, se encuentra que por un parte se trata de un bajo número de casos y que se producen en los primeros años del estudio, habiéndose establecido en ese momento un plan de mejora en relación al uso de leche de madre propia y en el caso de no disponer de ella se creó un Banco de Leche donada, que fue el principal factor contribuyente para la drástica reducción de casos de enterocolitis necrotizante.

VII. CONCLUSIONES

- La adherencia al tratamiento con corticoides prenatales basados en las guías internacionales actuales en la unidad de Neonatología del HURH es muy alta.
- Se ha evidenciado mejora en la optimización del tratamiento con corticoides prenatales en los últimos años
- A pesar de los avances se evidencia un margen de mejora en el uso de corticoides en la unidad de neonatología por lo que este TFG será la base de un plan de mejora para la unidad.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet]. 1 de septiembre de 2010 [citado 18 de mayo de 2022];126(3):443-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>
2. PRIME PubMed | The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/15846230/The_epidemiology_of_threatened_preterm_labor:_a_prospective_cohort_study_
3. Lin D, Fan D, Chen G, Luo C, Guo X, Liu Z. Association of antenatal corticosteroids with morbidity and mortality among preterm multiple gestations: meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 27 de septiembre de 2021;11(9):e047651.
4. Leb CR, Hu FY, Pearson Murphy BE. Metabolism of Progesterone by Human Lymphocytes: Production of Neuroactive Steroids¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 de diciembre de 1997 [citado 18 de mayo de 2022];82(12):4064-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4354>
5. SEGO | Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://sego.es/>
6. Hrabalkova L, Takahashi T, Kemp MW, Stock SJ. Antenatal Corticosteroids for Fetal Lung Maturity - Too Much of a Good Thing? *Curr Pharm Des*. 2019;25(5):593-600.
7. Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España | *Anales de Pediatría* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://analesdepediatria.org/es-estadisticas-S1695403303779909>
8. Truffert P, Empana JP, Bréart G, Saugstad O, Goelz R, Halliday H, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey*. *Acta Paediatrica* [Internet]. 2 de enero de 2007 [citado 18 de mayo de 2022];92(8):948-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00629.x>
9. Ogasawara Y, Kuroki Y, Tsuzuki A, Ueda S, Misaki H, Akino T. Pre- and postnatal stimulation of pulmonary surfactant protein D by in vivo dexamethasone treatment of rats. *Life Sci*. 1992;50(23):1761-7.
10. Schellhase DE, Shannon JM. Effects of Maternal Dexamethasone on Expression of SP-A, SP-B, and SP-C in the Fetal Rat Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. abril de 1991 [citado 17 de mayo de 2022];4(4):304-12. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1165/ajrcmb/4.4.304>
11. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*. julio de 1995;173(1):254-62.
12. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de marzo de 2017;3:CD004454.
13. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal

corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open*. 30 de septiembre de 2019;9(9):e031197.

14. Controversies in diagnosis of preterm labour - Leitich - 2005 - *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2005.00587.x>
15. Ruiz FM, Suárez M, Martínez A, Sierra VÁ. Amenaza de parto prematuro: ¿Diagnóstico en exceso? *Revista española de investigaciones quirúrgicas* [Internet]. 2008 [citado 18 de mayo de 2022];11(2):59-63. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3210397>
16. Cesárea versus parto vaginal para el parto prematuro en mujeres con un solo feto (no para el parto múltiple) [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD000078/PREG_cesarea-versus-parto-vaginalpara-el-parto-prematuro-en-mujeres-con-un-solo-feto-no-para-el-parto
17. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 [citado 23 de mayo de 2022];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008968.pub3/full/es?highlightAbstract=prematuridad%7Cy%7Ccesarea%7Ccesare>
18. Martinez-Perez O, Prats Rodriguez P, Muner Hernandez M, Encinas Pardilla MB, Perez Perez N, Vila Hernandez MR, et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 23 de mayo de 2022];21(1):273. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03742-4>
19. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de marzo de 2012;(3):CD000510.
20. *surfactante_pulmonar.pdf* [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2004/vol1num1/pdf/surfactante_pulmonar.pdf
21. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Perivable Birth. *Obstet Gynecol*. octubre de 2017;130(4):e187-99.
22. 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*. agosto de 2016;215(2):B13-15.
23. Pilar Orive FJ, López Fernández YM. Oxigenoterapia de alto flujo. *An Pediatr Contin* [Internet]. 1 de enero de 2014 [citado 23 de mayo de 2022];12(1):25-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51articulo-oxigenoterapia-alto-flujo-S1696281814701635>
24. *0120-4157-bio-37-s1-00104.pdf* [Internet]. [citado 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37s1/0120-4157-bio-37-s1-00104.pdf>

25. Pérez-Escanilla JA, Benavente JM, Moro J, Sánchez-Sánchez MM, García-Robles RM, Leiva A, et al. Preguntas y respuestas en torno a la corticoterapia antenatal. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 1 de junio de 2000 [citado 17 de mayo de 2022];27(6):212-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-einvestigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-preguntas-respuestas-tornocorticoterapia-antenatal-10793>

IX. ANEXOS

ANEXO 1. GUÍAS INTERNACIONALES DE TRATAMIENTO CON CORTICOIDES PRENATALES.

	Recommended ACS treatment	Recommended gestational window of ACS administration
World Health Organization (WHO)	intramuscular dexamethasone or betamethasone (total 24mg in divided doses)	24 - 34 weeks
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)	no specifications	26 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ weeks (should be considered between 24 ⁺⁰ - 25 ⁺⁶ weeks and 34 ⁺⁰ - 35 ⁺⁶ weeks)
Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG)	two 11.4mg intramuscular betamethasone acetate and phosphate mix 24 hours apart or four 6mg intramuscular dexamethasone phosphate 12 hours apart	34+6 weeks or less
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	two 12mg intramuscular betamethasone 24 hours apart or four 6mg intramuscular dexamethasone 12 hours apart	24 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶ weeks (should be considered - starting at 23+0 weeks)
The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)	two 12mg intramuscular betamethasone 24 hours apart or four 6mg intramuscular dexamethasone 12 hours apart	24 - 34 weeks
Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG)	two intramuscular betamethasone injections 24 hours apart	22-33 weeks

ANEXO 2. TEST BISHOP. VAMORACIÓN MADURACIÓN CERVICAL.

Valoración, mediante tacto vaginal de dilatación, acortamiento, consistencia, posición y altura de presentación del feto valorando cada una de 0 a 3 puntos.

- Bishop \geq 7: inducción del parto
- Bishop \leq 6: maduración cervical farmacológica previa a la inducción

Se considera que, a mayor puntuación, mayor tasa de éxito.

Puntuación	0	1	2	3
Dilatación (en cm)	0	1-2	3-4	5-6
Acortamiento (en %)	0-30	40-50	60-70	\geq 80
Consistencia	Dura	Media	Blanda	
Posición	Posterior	Media	Centrado	
Altura de la presentación	Libre o 0	I	II	III

