



Hoja Informativa del ECEMC

Edita: **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas**

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC)

CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) - Instituto de Salud Carlos III

Nº 16

Marzo 2009

Título: NUEVOS ASPECTOS SOBRE EL USO DE GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA GESTACIÓN: RIESGO FETAL Y USO RACIONAL

Autores: Elvira Rodríguez-Pinilla, Consuelo Mejías, Paloma Fernández Martín, M^a Montserrat Real, M^a Regla García-Benítez y María Luisa Martínez-Frías

* * * * *

GENERALIDADES:

Los glucocorticoides son segregados por la corteza adrenal. Actúan en el metabolismo de los carbohidratos, de las proteínas y de los lípidos, en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, en el mantenimiento de la función de los sistemas cardiovascular, inmunitario, renal, músculoesquelético endocrino y nervioso, así como intervienen en la respuesta del organismo a situaciones de estrés. La práctica totalidad de los glucocorticoides atraviesan en mayor o menor medida la barrera placentaria tras la administración a la mujer embarazada. No obstante, la **dexametasona** y la **betametasona** la atraviesan más fácilmente, motivo por el cual son los únicos que se utilizan para la maduración del pulmón fetal en embarazadas con amenaza de parto prematuro. Otros glucocorticoides tales como la prednisona, la metilprednisolona o la prednisolona atraviesan la placenta sólo en pequeñas cantidades, por lo que son las más adecuadas para tratar enfermedades maternas.

NUEVOS HALLAZGOS:

Recientes investigaciones en la "Washington University School of Medicine" (St. Luis - USA) en ratones¹, han mostrado que la exposición a dos glucocorticoides sintéticos (dexametasona y betametasona), dañan el cerebelo fetal produciendo muerte celular. Las células más dañadas de esta parte del encéfalo, son células precursoras de neuronas. Por ello, al estudiar postnatalmente a los ratones expuestos observaron un significativo menor número de neuronas. El periodo de máximo riesgo para este efecto indeseable sería el equivalente en el desarrollo humano al periodo comprendido entre las semanas veinte de gestación y sexta después del nacimiento. Dado que el cerebelo está en conexión con otras partes del cerebro, el daño producido por estos dos glucocorticoides parece repercutir en un detrimento tanto de funciones motoras como de trastornos cognitivos.

ANTECEDENTES:

En el año 1994, los "National Institutes of Health" (NIH) de EE.UU. publicaron el esquema de prescripción prenatal de glucocorticoides para maduración del pulmón fetal, especificando dos posibles opciones de tratamiento: la administración I.M. de 12 mg/24 horas de **Betametasona** (un total de 2 dosis), ó la administración I.M. de 6 mg/12 horas de **Dexametasona** (un total de 4 dosis), entre las semanas 24 y 34 de gestación. Ambas opciones, han mostrado ser eficaces en la reducción de la incidencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria en el recién nacido prematuro. Es de

destacar, que ya en ese documento se advertía de que no había evidencias sobre la conveniencia de la repetición semanal de uno o más ciclos. Desde ese momento se han publicado numerosos trabajos, tanto en experimentación animal como en el hombre, mostrando que la exposición prenatal a ciclos repetidos de estos glucocorticoides conlleva un importante riesgo fetal. Los efectos adversos más descritos entre los RN expuestos antenatalmente han sido: disminución del peso, y del perímetro cefálico, miocardiopatía hipertrófica reversible, supresión adrenal prolongada, sepsis neonatal temprana, leucomalacia, e incremento de la mortalidad perinatal. Así mismo, en experimentación animal se ha descrito daño cerebral, retraso de la mielinización, reducción del crecimiento cerebral (especialmente en el área del hipocampo), alteración del desarrollo pulmonar y de la función hipotálamo-hipofisaria-adrenal, alteración de la maduración de la retina y del desarrollo del nervio óptico, retraso del crecimiento fetal y postnatal y alteraciones endocrinas. En un trabajo realizado con datos españoles² se observó que la exposición prenatal a estos glucocorticoides como tratamiento de la amenaza de parto prematuro conlleva una disminución significativa del peso, talla y perímetro cefálico en recién nacidos prematuros. Asimismo, se ha observado una interacción significativa entre el tratamiento y la edad gestacional que indica que el impacto de la medicación es más acusado en los más prematuros.

RECOMENDACIONES:

Teniendo en cuenta la importancia que la maduración pulmonar tiene para la supervivencia en recién nacidos prematuros, ante una embarazada con amenaza de parto prematuro se debe administrar un ciclo completo de glucocorticoides, pero insistiendo en que no existe justificación alguna para la repetición semanal de más ciclos. No obstante, debido al riesgo de daño neurológico fetal o neonatal, se están investigando las diferencias entre estos glucocorticoides sintéticos y los que se sintetizan de forma natural por el organismo. Es posible que el cerebro tenga defensas naturales frente a la exposición a glucocorticoides endógenos, pero no frente a los sintéticos, siendo este un esperanzador campo sobre el que se empieza a investigar.

USO RACIONAL DE GLUCOCORTICOIDES DURANTE LA GESTACIÓN:

1. En terapia de sustitución por insuficiencia adrenal: debe llevarse a cabo durante toda la gestación.
2. En enfermedades inflamatorias maternas: el beneficio del tratamiento con corticosteroides sobre la enfermedad de la mujer junto con su bajo riesgo teratogénico hace que el uso de este tipo de medicamentos pueda estar justificado en mujeres embarazadas. Si la exposición tiene lugar durante el primer trimestre del embarazo, se puede valorar un estudio ecográfico de alta resolución para despistaje de defectos congénitos (en especial fisuras orales).
Corticoides indicados: prednisona, metilprednisolona...(según la enfermedad materna)
Corticoides contraindicados: dexametasona y betametasona
3. En asma y enfermedades alérgicas: el embarazo tampoco se considera una contraindicación si la paciente requiere tratamiento con corticosteroides, ya que las crisis asmáticas pueden comprometer seriamente una correcta oxigenación tanto materna como fetal. Por ello, tras una evaluación riesgo fetal/beneficio materno, está justificado el uso de corticoides inhalados o por vía sistémica (estando igualmente contraindicados la dexametasona y la betametasona).
4. En situaciones de amenaza de parto prematuro: se recomienda administrar **un solo ciclo completo de Betametasona** (hasta la semana 34 de gestación). La dexametasona tampoco parece indicada para esta situación, por su mayor peligrosidad para el feto.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Noguchi KK, Walls KC, Wozniak DF, Olney JW, Roth KA, Farber NB. Acute neonatal glucocorticoid exposure produces selective and rapid cerebellar neural progenitor cell apoptotic death. Cell Death Differ. 2008. 15:1582-92.
2. Rodríguez-Pinilla E, Prieto D, Dequino G, Mejías C, Fernández, Grupo del ECEMC* y Martínez-Frías ML. Exposición prenatal a glucocorticoides para maduración pulmonar fetal y su repercusión sobre el peso, talla y perímetro cefálico del recién nacido. Med Clin (Barc) 127 (10):361-367.2006.