

Dosis prenatal de rescate de betametasona en el prematuro con restricción del crecimiento intrauterino

Prenatal rescue dose of betamethasone in the preterm infant with intrauterine growth restriction

Natalia Saldaña-García^{a,b}, José David Martínez-Pajares^a, Mercedes Chaffanel-Peláez^a, M^a del Mar Serrano-Martín^a, M^a Gracia Espinosa-Fernández^a, Elías Tapia-Moreno^a, Tomás Sánchez-Tamayo^{a,b}

^aHospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, España.

^bFacultad de Medicina, Universidad de Málaga. Málaga, España.

Recibido: 9 de mayo de 2022; Aceptado: 8 de noviembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Los ciclos de rescate de corticoides prenatales se emplean para disminuir la morbilidad respiratoria en aquellos partos prematuros que se producen a partir de los 7-14 días del ciclo inicial de corticoides. Las pautas de rescate y el tipo de corticoide administrado no se encuentran estandarizados. Tampoco existe suficiente evidencia de su uso en poblaciones especiales como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se muestra que la administración de una dosis de betametasona de rescate, a partir de los 21 días del ciclo inicial en RCIU y edad gestacional ≥ 30 semanas, no mejora las necesidades de intubación al nacimiento ni de soporte respiratorio, presentando mayores tasas de displasia broncopulmonar. A los 2 años de edad corregida, los prematuros expuestos al rescate, presentaban menores puntuaciones en la escala de neurodesarrollo ASQ[®]-3.

Resumen

Los corticoides prenatales disminuyen la mortalidad y el distrés respiratorio (SDR) en recién nacidos prematuros (RNPT). Estos beneficios decrecen tras la semana de su administración, recomendándose un rescate si existe una nueva amenaza de parto prematuro. La repetición de corticoides prenatales puede tener efectos deletéreos y sus beneficios son controvertidos en el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). **Objetivo:** comprobar los efectos del rescate con betametasona prenatal en la morbilidad neonatal, el SDR y el neurodesarrollo a los 2 años en prematuros con RCIU. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de RNPT ≤ 34 semanas y ≤ 1.500 g divididos en cohortes según la exposición a betametasona prenatal: Ciclo-único (2 dosis) vs Rescate (3 dosis). Se realizaron subgrupos para ≥ 30 semanas. Se realizó un seguimiento de ambas cohortes hasta los 24 meses de edad corregida. Se aplicó el cuestionario Ages & Stages Questionnaire (ASQ)[®] para evaluar el neurodesarrollo. **Resultados:** Se incluyen 62 RNPT. El grupo Rescate vs. Ciclo-único no muestra diferencias en

Palabras clave:

Prematuridad;
Retraso Crecimiento Intrauterino;
Corticoides Prenatales;
Mortalidad;
Distrés Respiratorio

morbimortalidad y sí menor intubación ($p = 0,02$), sin diferencias en el soporte respiratorio a los 7 días de vida. RNPT ≥ 30 semanas con Rescate presentan mayor morbimortalidad ($p = 0,03$) y displasia broncopulmonar (DBP) ($p = 0,02$), sin diferencias en el SDR. El grupo rescate muestra peores puntuaciones medias en la escala ASQ-3, sin diferencias significativas en parálisis cerebral o déficits sensoriales. **Conclusiones:** El rescate no disminuye la morbimortalidad y sí reduce la intubación al nacimiento. Sin embargo, en ≥ 30 semanas no se observa este beneficio y la población expuesta a rescate presenta más DBP y menores puntuaciones en la escala ASQ-3 a los 2 años. Futuros estudios deben ir encaminados a la individualización de la terapia con corticoides prenatales.

Abstract

Antenatal corticosteroids reduce mortality and respiratory distress syndrome (RDS) in preterm newborns. These benefits decrease after a week of administration, recommending a rescue therapy if there is a new threat of premature delivery. Repeated administration of antenatal corticosteroids may have deleterious effects and their benefits are controversial in intrauterine growth restriction (IUGR). **Objective:** to verify the effects in the IUGR population of antenatal betamethasone rescue therapy on neonatal morbidity and mortality, RDS, and neurodevelopment at 2 years. **Patients and Method:** Retrospective study including ≤ 34 weeks and $\leq 1,500$ g preterm newborns divided according to antenatal betamethasone exposure: Single-cycle (2 doses) vs Rescue therapy (3 doses). Subgroups were created for those ≥ 30 weeks. Both cohorts were followed up to 24 months of corrected age. The Ages & Stages Questionnaires (ASQ)[®] was administered to assess neurodevelopment. **Results:** 62 preterm infants with a diagnosis of IUGR were included. The rescue therapy group compared with the single-dose group showed no differences in morbidity and mortality and less intubation rate at birth ($p = 0,02$), with no differences in respiratory support at 7 days of life. Preterm newborns ≥ 30 weeks exposed to rescue therapy showed higher morbidity and mortality ($p = 0,03$) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($p = 0,02$), showing no differences in RDS. The rescue therapy group showed worse mean scores on the ASQ-3 scale, with no significant differences in cerebral palsy or sensory deficits. **Conclusions:** Rescue therapy reduces intubation at birth but does not reduce morbidity and mortality. However, at ≥ 30 weeks, this benefit is not observed and the IUGR population exposed to rescue therapy presented more BPD and lower scores on the ASQ-3 scale at 2 years. Future studies should be aimed at the individualization of antenatal corticosteroid therapy.

Keywords:

Preterm birth;
Intrauterine Growth
Restriction;
Antenatal
Corticosteroids;
Mortality;
Respiratory Distress

Introducción

El retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) se define como una tasa de crecimiento fetal menor de la normal para el potencial crecimiento de un feto según su raza y su género¹. El recién nacido con diagnóstico de RCIU puede presentar al nacimiento un peso bajo o normal para la edad gestacional pero durante la época fetal presentó una desaceleración de su crecimiento debido a un insulto perinatal².

La condición de RCIU implica una importante morbilidad y mortalidad a nivel fetal, perinatal y neonatal. Además, predispone a otras morbilidades a largo plazo como talla baja, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares, deterioro del neurodesarrollo y anomalías endocrinas³⁻⁷.

El diagnóstico de RCIU es un reto para el obstetra que debe decidir el momento idóneo para el fin de la gestación, valorando la edad gestacional además de múltiples patrones de ecográficos para evaluar la severidad del estado de RCIU⁸.

En numerosas ocasiones, la finalización de la ges-

tación en casos de RCIU se realiza antes de llegar a la edad gestacional considerada a término. En estas situaciones, por debajo de las 35 semanas de edad gestacional, se ha recomendado la administración de corticoides prenatales para acelerar la maduración pulmonar⁹.

La maduración con corticoides prenatales ha demostrado reducir la mortalidad, el síndrome de distrés respiratorio y la hemorragia intraventricular administrados en la pauta completa, manteniéndose estos efectos desde las 24 h tras haber completado la pauta hasta los siguientes 7 días^{10,11}. Tras este periodo de tiempo, disminuye su eficacia, recomendándose repetir la administración de corticoides prenatales en el caso de existir nuevo riesgo de parto prematuro¹¹⁻¹³.

Actualmente existe preocupación acerca los posibles efectos deletéreos a corto y largo plazo de la administración de corticoides prenatales¹⁴. Se han descrito efectos a nivel del neurodesarrollo¹⁵⁻¹⁷, cardiovasculares, metabólicos^{18,19} y endocrinos²⁰⁻²². Actualmente se recomiendan más estudios para encontrar la dosis, el momento y el paciente óptimos para su administración^{14,23}.

No se ha establecido suficiente evidencia para la administración de corticoides prenatales en la población con RCIU en ciclo único ni para la administración de ciclos repetidos²⁴. En la práctica actual se administra el corticoide prenatal dada la evidencia actual de sus efectos en gestaciones de fetos únicos y sin diagnóstico de RCIU^{10,25}.

El objetivo de este estudio es comprobar los efectos en la morbimortalidad neonatal de la población RCIU según si se administra uno o dos ciclos de corticoterapia prenatal, es decir, un ciclo completo y una dosis de rescate.

Pacientes y Método

Estudio de cohortes retrospectivo, en el periodo de tiempo de 1-01-2015 al 31-12-2020, incluyendo los recién nacidos prematuros < 35 semanas y \leq 1.500 g con diagnóstico prenatal de RCIU atendidos en una Unidad Neonatal nivel IIIC. Se excluyeron aquellos pacientes con malformaciones mayores y/o síndromes genéticos. Se empleó la base de datos NEOSOFT para la recogida de resultados y la revisión de historias clínicas.

Se establecieron dos cohortes de pacientes según la corticoterapia prenatal recibida. La primera cohorte, ciclo único, incluyó pacientes que reciben dos dosis prenatales de betametasona 12 mg y cuyo nacimiento se produjo habiendo transcurrido > 21 días desde la primera dosis. La segunda cohorte, rescate, además del ciclo inicial, recibió una dosis de rescate de betametasona 12 mg prenatal administrada a partir de los 21 días desde el primer ciclo.

Las características poblacionales de ambas cohortes se definieron con las siguientes variables: edad materna, primiparidad, gestación múltiple, presencia de diabetes gestacional, estadios hipertensivos (incluyendo preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP), corioamnionitis: clínicamente definida por la presencia de al menos dos de

los siguientes parámetros: fiebre, > 38,5°C, taquicardia (frecuencia cardiaca materna > 100 lpm / fetal > 180 lpm) leucocitosis (> 18.000 μ /L) sensibilidad uterina o líquido pestilente, hemorragias del tercer trimestre (desprendimiento de placenta, placenta previa, rotura uterina, vasa previa). Así mismo se recogió: porcentaje de cesáreas, edad gestacional (EG), antropometría al nacimiento, género. El estadio de crecimiento intrauterino restringido (CIR) se definió prenatalmente según la clasificación de Figueras que incluye la valoración del Doppler fetal; se estableció el porcentaje de RCIU severo (por encima del estadio III) en cada cohorte²⁶. Se determinó la edad gestacional de la primera y última dosis.

El objetivo principal, la morbimortalidad, incluyó los fallecidos y los supervivientes con morbilidades severas: hemorragia intraventricular severa (HIV), grados III-IV de la clasificación de Papile; leucomalacia periventricular (LPV), ya bien la forma quística o no quística, definida como cambios en la intensidad de la señal o la ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular, detectada por ecografía o resonancia magnética; displasia broncopulmonar (DBP) moderada (necesidad de O₂ suplementario durante \geq 28 días y FiO₂ < 30% a las 36 semanas de edad corregida o al alta) o severa (necesidad de O₂ suplementario durante \geq 28 días, > 30% y/o presión positiva continua o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad corregida o al alta), enterocolitis \geq 2 grado (ECN) o retinopatía del prematuro que precise tratamiento (ROP).

Como resultados secundarios se determinó el síndrome de distrés respiratorio: la FiO₂ máxima durante el ingreso, la necesidad de ventilación mecánica y de administración de surfactante.

Se recogieron los días de soporte respiratorio: ventilación mecánica (VM), ventilación no invasiva (VMNI), presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), oxigenoterapia de alto flujo (OAF), así como la necesidad de soporte respiratorio a los 7 días de vida.

Otros resultados secundarios que se analizaron: hipotensión en la primera semana de vida, ductus que precisó tratamiento, sepsis temprana, sepsis tardía. Se determinó el peso a las 36 semanas de edad gestacional corregida (EGc).

Todas las variables se definieron según los criterios establecidos por el grupo de trabajo VERMONT OXFORD²⁷.

Se estableció un subanálisis para el grupo de edad gestacional de 30 semanas o más.

Por último, se realizó un seguimiento de ambas cohortes hasta los 24 meses de edad corregida. Se realiza el cuestionario validado: Ages & Stages Questionnaires®, Tercera Edición (ASQ®-3) para evaluar el neurodesarrollo²⁸. Se determinó, así mismo, la presencia de parálisis cerebral infantil, definida como un deterioro crónico no progresivo de las habilidades motoras, la postura, el equilibrio, la coordinación, el tono o los reflejos. Se analizó la presencia de déficits sensoriales: visual (necesidad de lentes correctivas o ceguera mono/bilateral) y auditiva (necesidad de audífonos o sordera mono/bilateral).

Para contrastar las posibles diferencias entre los grupos en las variables de naturaleza cualitativa se ha hecho uso de las tablas de contingencia y el test chi cuadrado. En las tablas 2 x 2, con número bajo de observaciones (n < 5) se ha calculado el test exacto de Fisher. En ambos casos se muestra la Odd Ratio. En las variables cuantitativas se ha utilizado T Student o U de Mann Withney, dependiendo de la distribución de la

variable, en las comparaciones por pares. Para las variables que muestren una asociación con una $p < 0,05$ se realiza un modelo multivariante ajustado por los siguientes factores de confusión: EG, hemorragias del tercer trimestre, corioamnionitis, estadios hipertensivos, puntuación en el test de Apgar < 5 a los 5 minutos de vida, género. Mediante la selección del método hacia atrás, las variables con valores de $p \geq 0,15$ para el estadístico de Wald fueron eliminadas una a una del modelo hasta obtener la estimación de la OR ajustada. En todos los casos se declara como diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de $p < 0,05$. Se ha empleado para dicho análisis el programa SPSS v25.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Provincial de Málaga el 12 de noviembre de 2020.

Resultados

De un total de 65 prematuros, se incluyeron en el estudio un total de 62 recién nacido prematuros < 35 semanas y ≤ 1.500 g con diagnóstico prenatal de RCIU, repartidos en 25 para la cohorte de ciclo único y 37

para la cohorte de rescate. Se descartaron 3 prematuros (2 en la cohorte de ciclo único y 1 en la cohorte de rescate) por presentar malformaciones asociadas, una atresia de esófago, un síndrome de Timoty y una gastrosquisis.

Las características poblacionales se resumen en la tabla 1, siendo equivalentes entre sí en sus condiciones perinatales. Las causas del parto prematuro (corioamnionitis, hemorragias del tercer trimestre, estadios hipertensivos...) fueron similares en ambas poblaciones. Se encontraron diferencias en la edad gestacional a la que se recibe la última dosis de corticoide prenatal, por la propia naturaleza de cada cohorte.

La tabla 2 muestra los resultados de la comparación de ambas cohortes. No se apreciaron diferencias significativas en morbilidad, ni en las morbilidades severas de la prematuridad en ambas cohortes. A nivel respiratorio, la cohorte del rescate mostró menor porcentaje de intubación al nacimiento: OR ajustada (IC95%): 0,06 (0,005-0,7) y una tendencia a menor necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, este dato no se corresponde con un menor número de días de VM, VMNI, CPAP u OAF. No hay diferencias en la FiO_2 máxima durante el ingreso, ni en la necesidad

Tabla 1. Características de las cohortes según la pauta de corticoides prenatales recibida

	Ciclo único N = 25	Rescate N = 37	Significación (p)
Edad materna (años)	33,4 ± 6,4	32,4 ± 6,6	0,55
Gestación múltiple	8 (32%)	14 (37,8%)	0,63
Primiparidad	14 (56%)	21 (56,8%)	0,95
Diabetes gestacional	2 (10%)	5 (15,6%)	0,56
Estados Hipertensivos	13 (52%)	10 (27%)	0,13
Corioamnionitis	1 (4%)	2 (5,4%)	0,80
Rotura prematura de membranas	4 (16%)	4 (10,8%)	0,55
Hemorragias del tercer trimestre	2 (8%)	2 (5,4%)	0,68
Estadio CIR III-IV	10 (40%)	11 (29,7%)	0,40
Cesárea	25 (100%)	35 (94,6%)	0,23
Edad gestacional a la primera dosis	27,7 ± 2,1	26,1 ± 1,9	0,14
Edad gestacional a la última dosis	27,8 ± 0,4	31,4 ± 0,3	< 0,001
Edad gestacional (semanas)	31,7 ± 2,4	31,7 ± 1,8	0,95
Peso al nacimiento (gramos)	1.110,8 ± 282,5	1.093,9 ± 262,3	0,81
Talla al nacimiento(cm)	35,9 ± 4,2	36,5 ± 3,2	0,52
Perímetro cefálico al nacimiento (cm)	27,3 ± 3,1	27,1 ± 2,5	0,70
Género femenino	14 (56%)	17 (45,9%)	0,43

Los resultados de las variables continuas se expresan como media ± desviación típica. Las variables cualitativas muestran el número total y el porcentaje respecto a su cohorte. CIR = crecimiento intrauterino restringido.

Tabla 2. Resultados de la comparación entre cohortes según pauta de maduración pulmonar

	Ciclo-único N = 25	Rescate N = 37	OR (IC95%)	p	OR ajustada (IC95%)	P ajustada
Morbimortalidad	4 (16%)	9 (24,3%)	1,6 (0,4- 6,2)	0,43		
Fallecimiento	1(4%)	1 (2,7%)	0,6 (0,04-11,1)	0,77		
Intubación al nacimiento	6 (24%)	1 (2,7%)	0,08 (0,01-0,78)	0,01	0,06 (0,005-0,7)	0,02
Apgar 5 min, < 5	0	0	-	-		
HIV severa	1 (4%)	0	0,6 (0,2-1,4)	0,22		
LPV	1 (4%)	0	0,6 (0,2-1,4)	0,22		
ECN \geq 2	0	0	-	-		
ROP tratada	2 (8%)	1 (2,7%)	0,3 (0,2-3,7)	0,34		
Hipotensión 1ª semana	2 (8%)	3 (8,1%)	1,01 (0,1-6,5)	0,98		
DAP tratado	1(4%)	1 (2,7%)	0,6 (0,04-11,1)	0,77		
Sepsis temprana	0	0	-	-		
Sepsis tardía	8 (32%)	9 (24,3%)	0,6 (0,2-2,1)	0,50		
DBP	3 (12,5%)	7 (19,4%)	1,6 (0,3-7,3)	0,23		
Surfactante	6 (24%)	9(24,3%)	1,01 (0,3-3,3)	0,97		
Necesidad VM	6 (24%)	6 (16,7%)	0,6 (0,1-2,2)	0,47		
Soporte respiratorio a los 7 días de vida	8 (32%)	13 (35,1%)	1,1 (0,3-3,3)	0,79		
FiO ₂ máxima	30,9 \pm 4,3	28,1 \pm 2,4		0,57		
Tiempo VM (d)	10,7 \pm 4,2	0,9 \pm 4		0,81		
Tiempo VMNI (d)	1 \pm 0,6	0,3 \pm 0,2		0,25		
Tiempo CPAP (d)	4,7 \pm 1,2	4,6 \pm 0,9		0,95		
Tiempo OAF (d)	3,1 \pm 1,2	4,1 \pm 1,2		0,57		
Peso a las 36 sem. EGc	1.649,3 \pm 260,5	1.652,4 \pm 229,6		0,96		

Las variables cualitativas se expresan en n (%) dentro de cada cohorte, las cuantitativas en media \pm desviación típica. HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular; ECN: Enterocolitis necrosante; ROP: Retinopatía de la prematuridad; DAP: Ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; VM: Ventilación mecánica; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; CPAP: Presión continua en la vía aérea; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; EGc: edad gestacional corregida.

de surfactante. Tampoco se hallaron diferencias entre las dos cohortes en el número de recién nacidos prematuros que precisan soporte respiratorio a los 7 días de vida.

Debido a que el 83% de la población de la muestra presentan una edad gestacional igual o mayor a las 30 semanas de edad gestacional, se realizó un subanálisis en esta población para evitar los sesgos de las edades gestacionales más extremas.

El análisis de los recién nacidos prematuros iguales o mayores de 30 semanas de edad gestacional se recoge en la tabla 3. Se observó una mayor morbimortalidad ($p = 0,03$) en la cohorte rescate a expensas de una mayor proporción de DBP moderada-severa ($p = 0,02$). No fue posible realizar el análisis ajustado ya que no

hubo casos de DBP moderada-severa o morbimortalidad en la cohorte ciclo-único. No se evidenciaron casos de LPV ni de HIV grados III-IV o ECN \geq 2º grado en la población de \geq 30 semanas de edad gestacional. En cuanto a los resultados respiratorios, no existieron diferencias entre ambas cohortes en la necesidad de ventilación mecánica ni en los días de soporte respiratorio de cada una de las modalidades ni en la necesidad de soporte a los 7 días de vida. Tampoco existieron diferencias en la necesidad de tratamiento con surfactante.

Por último, en la tabla 4 se pueden observar los resultados del neurodesarrollo en el seguimiento a los 2 años de edad corregida, completándose esta valoración para 20 prematuros en la cohorte ciclo único y 28 en la cohorte rescate. No se apreciaron diferencias entre

Tabla 3. Resultados de la comparación ≥ 30 semanas según pauta de maduración pulmonar

	Ciclo - único N = 20	Rescate N = 32	OR (IC95%)	p*
Morbimortalidad	0	7 (21,9%)	0,5 (0,4- 0,7)	0,03
Fallecimientos	0	1 (3,1%)	1,5 (0,4-5,1)	0,42
Intubación al nacimiento	2 (10%)	1 (3,1%)	0,3 (0,02-3,4)	0,55
ROP tratada	0	1 (3,1%)	1,5 (0,4-5,1)	0,42
Hipotensión 1ª semana	0	2 (6,5%)	1,1 (0,5-2,5)	0,52
DAP tratado	1 (5%)	0	0,4 (0,2-1,2)	0,36
DBP moderada/severa	0	5 (16,1%)	2,1 (1,2-3,9)	0,02
Necesidad surfactante	3 (15%)	6 (18,8%)	1,3 (0,2-5,9)	0,72
Necesidad VM	1 (5%)	3 (9,7%)	2 (0,2-21,1)	0,54
Soporte respiratorio a los 7 días	3 (15%)	10 (31,3%)	2,5 (0,6-10,8)	0,32
FiO ₂ máxima	27,6 \pm 18,1	25,6 \pm 11,7		0,66
Tiempo VM (h)	20	8,1 \pm 6,8		0,18
Tiempo VMNI (d)	0,7 \pm 3,1	0,2 \pm 6,4		0,92
Tiempo CPAP (d)	2,6 \pm 2,8	3,3 \pm 3,8		0,61
Tiempo OAF (d)	2,5 \pm 6,4	3,6 \pm 7,3		0,45
Peso 36 sem. EGc	1.714,85 \pm 249,8	1.678 \pm 2.268		0,51

Las variables cualitativas se expresan en n (%) dentro de cada cohorte, las cuantitativas en media \pm desviación típica. *Chi-cuadrado; T-Student. ROP: Retinopatía de la prematuridad; DAP: Ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; VM: Ventilación mecánica; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; CPAP: Presión continua en la vía aérea; OAF: oxigenoterapia de alto flujo; EGc: edad gestacional corregida.

Tabla 4. Resultados de la comparación a los 2 años, según pauta de maduración pulmonar

	Ciclo único N = 20	Rescate N = 28	p*
Parálisis cerebral	0	0	-
Déficit visual	0	1 (3,6%)	0,39
Deficit auditivo	1 (5%)	2 (7,1%)	0,76
Puntuación por debajo LIN			
ASQ-comunicación	1 (6,7%)	4 (21,1%)	0,24
ASQ-motor-gruesa	2 (13,3%)	4 (21,1%)	0,55
ASQ-motor-fina	2 (13,3%)	3 (15,8%)	0,84
ASQ-resolución	2 (13,3%)	2 (10,5%)	0,80
ASQ-social	2 (13,3%)	4 (21,1%)	0,55

Las variables cualitativas se expresan en n (%) dentro de cada cohorte. LIN: límite inferior de la normalidad. *test exacto de Fisher.

ambas cohortes en la presencia de parálisis cerebral infantil ni déficits sensoriales. Se observó una mayor proporción de casos por debajo del límite inferior de la normalidad en el grupo de Rescate en los ítems de la escala ASQ®-3: Comunicación, Capacidad motriz gruesa y Social, sin embargo, no se alcanza significación. En

la figura 1, se observa gráficamente la distribución de las puntuaciones según la exposición a corticoides pre-natales, destacando peores puntuaciones medias en el grupo Rescate en todos los ítems de la escala ASQ®-3, rozando la significación estadística en el ítem social con una $p = 0,07$.

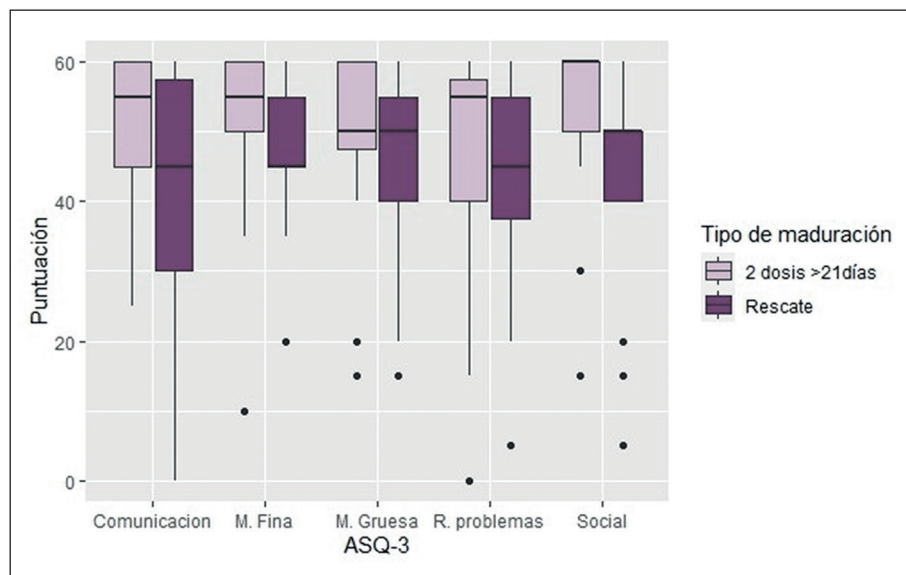


Figura 1. Distribución de las puntuaciones en la escala ASQ-3 según la exposición a corticoides prenatales.

Discusión

La administración de dosis de rescate de corticoides prenatales tiene como objetivo paliar la disminución de la eficacia de los corticoides prenatales, objetivada a partir de la semana de su administración^{13,29,30}.

Nuestro estudio no encuentra beneficios en mortalidad ni morbilidad severa en la cohorte que recibe una dosis de rescate tras 21 días de la maduración inicial.

La cohorte expuesta a rescate, presenta menor intubación al nacimiento sin alcanzar diferencias para necesidad de VM pues, en su evolución, pacientes no intubados en el paritorio posteriormente precisaron VM. Así mismo, la necesidad de soporte a los 7 días de vida es similar en ambas cohortes. Estos resultados son acordes a la literatura¹³. Se ha estudiado la función pulmonar en el rescate encontrando una mejor complianza en las primeras 72 horas comparados con placebo, sin embargo, al alta ambos grupos presentaban similares resultados³¹. De acuerdo a estas observaciones el efecto del rescate a nivel respiratorio es limitado en el tiempo, sin embargo, este estudio no se refiere a la población RCIU, su tamaño muestral es limitado y no subdivide según EG. En nuestra muestra, aquellos prematuros con RCIU y ≥ 30 semanas de edad gestacional expuestos a una tercera dosis de betametasona, no presentan menor intubación al nacimiento ni menor necesidad de ventilación mecánica.

También llama la atención que, en la comparación general, el grupo rescate no presenta diferencias respecto al ciclo-único en necesidad de surfactante ni DBP, obteniendo peores resultados cuando se subdi-

vide por encima de las 30 semanas de edad gestacional.

Entre los efectos descritos de los corticoides prenatales no se encuentra la disminución de la incidencia de DBP^{10,32}. Según el estudio de Jobe et al. (2021) en primates, la maduración con corticoides prenatales aumenta la producción de surfactante, pero al mismo tiempo, pueden inducir, a las dosis habituales, apoptosis, suprimir la respuesta inmunitaria y las vías de desarrollo pulmonar en comparación con una formulación de betametasona a menor dosis³³. La mayor incidencia de DBP en el grupo rescate podría estar relacionada con este efecto deletéreo en las vías del desarrollo pulmonar, sumado a otros factores en relación con la propia patología del RCIU³⁴. Se necesitarían más estudios para relacionar la presencia de DBP con un mayor número de dosis de corticoides prenatales administradas.

Otra de las morbilidades que disminuyen su incidencia tras la administración de un ciclo repetido de corticoides prenatales es la HIV de grado III-IV^{10,12}. En nuestra muestra no encontramos diferencias entre ambas cohortes, sin embargo, la población analizada presenta poca incidencia de HIV grave, encontrando 1 caso en el grupo ciclo-único y ningún caso en el grupo rescate. En ≥ 30 semanas de EG no encontramos ningún caso de HIV grave. Dada esta baja presencia de HIV grave, no se puede relacionar la administración del rescate con su menor incidencia.

En cuanto a los resultados del seguimiento a los 2 años, no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos, aunque la cohorte rescate muestra puntuaciones inferiores en la escala ASQ-3, así como una mayor proporción de pacientes con un resultado

inferior al normal para los ítems comunicación, motor gruesa y social en la cohorte rescate. Estos resultados llaman la atención, pues en el grupo rescate no existe ningún caso de HIV grado III-IV ni de LPV, lo cual hace plantear la hipótesis de que esta peor evolución se pudiera relacionar con el mayor número de dosis prenatales de betametasona recibidas. Existen estudios que no encuentran alteraciones en el neurodesarrollo en prematuros que han recibido ciclos de rescate de corticoides prenatales³⁵; sin embargo, otros estudios muestran preocupación al respecto^{13, 16} describiéndose resultados adversos en el neurodesarrollo y mayor incidencia de trastorno mental y conductual^{14-17,23}. Se ha relacionado la administración de ciclos repetidos de corticoides prenatales con una reducción del crecimiento cerebral y alteraciones en la mielinización³⁶. También se ha descrito una menor densidad neuronal en el hipocampo tras la exposición a corticoides prenatales²³, así como una reducción de la concentración de neutrofina-3 con posibles consecuencias en el crecimiento, diferenciación y supervivencia a nivel neuronal³⁷. Además, la población con RCIU presenta un riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo que se ve incrementado en el caso de prematuridad o redistribución circulatoria fetal⁵. Esta condición sumada al posible efecto de los ciclos repetidos de corticoides podría explicar el peor resultado en la escala ASQ®-3 de los RNPT con RCIU que recibieron 3 dosis de corticoides prenatales.

La controversia actual sobre los efectos a corto y largo plazo de los corticoides prenatales, instan a buscar la población diana, la mínima dosis eficaz y el intervalo adecuado para optimizar su eficacia y reducir posibles efectos adversos a corto y largo plazo^{14,19,20,38,39}.

En base a la evidencia actual, podría ser razonable disminuir la exposición a corticoides prenatales repetidos en RNPT con RCIU, sobre todo ≥ 30 semanas EG, ya que la morbimortalidad en esta población es menor a la que ocurre en edades gestacionales inferiores y el posible beneficio de los ciclos repetidos de corticoides prenatales no es tan evidente ni tan relevante, como hemos observado en nuestra muestra. Estas poblaciones, además, están frecuentemente expuestas a ciclos repetidos de corticoides prenatales, constituyendo los prematuros ≥ 30 semanas más del 72% de nuestra población.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Es un estudio de cohortes retrospectivo, por lo que sus conclusiones tienen menor evidencia que los metaanálisis publicados al respecto. El tamaño muestral mínimo para encontrar un 5% de diferencias en morbimortalidad sería de 86 RNPT en cada cohorte. Nuestro estudio no ha alcanzado un suficiente tamaño muestral que valide sus resultados externamente. Los resultados

del subgrupo RCIU con ≥ 30 semanas de edad gestacional no se han podido ajustar mediante análisis multivariante debido a la nula presencia de casos en algunas variables.

Las fortalezas de nuestro estudio son: su naturaleza unicéntrica con criterios diagnósticos y terapéuticos homogéneos; las características poblaciones, similares en ambas cohortes, por lo que son comparables entre sí; el análisis de una población poco estudiada como son los fetos con RCIU y la separación según edad gestacional, así como la valoración en el neurodesarrollo a los 2 años, que aporta información relevante acerca del uso de corticoides prenatales en poblaciones poco estudiadas.

Serían necesarios ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos para confirmar nuestros resultados.

Conclusiones

La dosis de rescate de corticoides prenatales administrada a partir de los 21 días de la maduración inicial no reduce la morbimortalidad. Los RNPT ≥ 30 semanas y RCIU expuestos a 3 dosis de corticoides prenatales no mejoran su evolución respiratoria. A los 2 años, la cohorte rescate, presenta menores puntuaciones en la escala ASQ®-3. Estos resultados cuestionan los beneficios del rescate en este grupo de pacientes a corto y largo plazo. Futuros estudios deben ir encaminados a la individualización de la terapia con corticoides prenatales.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
- Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000;34(1):33-6.
- Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):143-53.
- Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):403-23.
- Murray E, Fernandes M, Fazel M, et al. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *Bjog.* 2015;122(8):1062-72.
- Darendeliler F. IUGR: Genetic influences, metabolic problems, environmental associations/triggers, current and future management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101260.
- Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, et al. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:55.
- Aditya I, Tat V, Sawana A, et al. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(2):117-26.
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16-e28.
- McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:Cd004454.
- Briceno-Perez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:32-7.
- Liebowitz M, Clyman RI. Antenatal Betamethasone: A Prolonged Time Interval from Administration to Delivery Is Associated with an Increased Incidence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Infants Born before 28 Weeks Gestation. *J Pediatr.* 2016;177:114-20.e1.
- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS medicine.* 2019;16(4):e1002771-e.
- Hrabalkova L, Takahashi T, Kemp MW, et al. Antenatal Corticosteroids for Fetal Lung Maturity - Too Much of a Good Thing? *Curr Pharm Des.* 2019;25(5):593-600.
- Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *Jama.* 2020;323(19):1924-33.
- Melamed N, Asztalos E, Murphy K, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031197.
- Alexander N, Rosenlocher F, Dettenborn L, et al. Impact of Antenatal Glucocorticoid Therapy and Risk of Preterm Delivery on Intelligence in Term-Born Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):581-9.
- Agnew EJ, Ivy JR, Stock SJ, et al. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. *J Mol Endocrinol.* 2018;61(1):R61-r73.
- Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):62-74.
- Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):446-54.
- Ilg L, Kirschbaum C, Li SC, et al. Persistent Effects of Antenatal Synthetic Glucocorticoids on Endocrine Stress Reactivity From Childhood to Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):827-34.
- South AM, Nixon PA, Chappell MC, et al. Antenatal corticosteroids and the renin-angiotensin-aldosterone system in adolescents born preterm. *Pediatr Res.* 2017;81(1-1):88-93.
- Jobe AH, Kemp M, Schmidt A, et al. Antenatal corticosteroids: a reappraisal of the drug formulation and dose. *Pediatr Res.* 2021;89(2):318-25.
- Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, et al. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147604.
- Mitsiakos G, Kovacs L, Papageorgiou A. Are antenatal steroids beneficial to severely growth restricted fetuses? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(15):1496-9.
- Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
- Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, et al. [SEN1500: design and implementation of a registry of infants weighing less than 1,500 g at birth in Spain]. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(2):181-8.
- Sheldrick RC, Marakovitz S, Garfinkel D, et al. Comparative Accuracy of Developmental Screening Questionnaires. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):366-74.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(7):719-27.
- Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, et al. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1165-9.
- Jordan BK, Schilling D, McEvoy CT. Pulmonary Function at Hospital Discharge in Preterm Infants Randomized to a Single Rescue Course of Antenatal Steroids. *J Pediatr.* 2017;181:62-6.e1.
- Thébaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78.
- Schmidt AF, Kannan PS, Bridges JP, et al. Dosing and formulation of antenatal corticosteroids for fetal lung maturation and gene expression in rhesus macaques. *Sci Rep.* 2019;9(1):9039.
- Sehal A, Gwini SM, Menahem S, et al. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol.* 2019;597(4):1209-20.
- Crowther CA, Anderson PJ, McKinlay CJD, et al. Mid-Childhood Outcomes of Repeat Antenatal Corticosteroids: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2016;138(4):e20160947.
- Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83(2):F154-7.
- Hodyl NA, Crawford TM, McKerracher L, et al. Antenatal steroid exposure in the late preterm period is associated with reduced cord blood neurotrophin-3. *Early Hum Dev.* 2016;101:57-62.
- Ashwood PJ, Crowther CA, Willson KJ, et al. Neonatal adrenal function after repeat dose prenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):861-7.
- Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):240-59.