

TÍTOL DOCUMENT:	CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL
TIPUS DOCUMENT:	PROTOCOL MÈDIC
CODI DOCUMENT: OBS-PM-006	Pàgina núm. 1 de 19

OBS-PM-006. Rev.05

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat de revisió: cada 5 anys

Responsable revisió: Laia Pratcorona

REVISIÓ	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	AUTORS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	01.06.2017	Elaboració	Marta Ricart, Laia Vidal	C. Comas	10.06.2017
02	12.03.2021	Actualització	Marta Ricart	C. Comas	26.04.2021
03	22.07.2021	Actualització (Maduració en >35 SA)	Marta Ricart	C. Comas	22.07.2021
04	14.02.2023	Actualització (Supressió Quantus)	Raül de Diego	C. Comas	17.02.2023
05	15.10.2024	Actualització (Maduració 34-35 SA)	Laia Pratcorona	C. Comas Comitè ARO	15.11.2024

DISTRIBUCIÓ DEL DOCUMENT

DESTINATARI
Servei de Pediatria
Servei de Ginecologia i Obstetrícia

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

ÍNDEX TEMÀTIC:

1. INTRODUCCIÓ	3
2. PAUTA DE TRACTAMENT	4
A) GESTACIÓ DE 22 ^{0/6} a 23 ^{6/6} SETMANES:	5
B) GESTACIÓ ENTRE 24 ^{0/6} – 33 ^{6/6} SETMANES:	5
C) GESTACIÓ a partir de les 34 ^{0/6} SETMANES	6
3. SITUACIONS ESPECIALS :	6
A) GESTANTS DIABÈTIQUES	6
B) GESTACIÓ MÚLTIPLE	7
C) CREIXEMENT UTERÍ RESTRINGIT (CIR)	7
D) RUPTURA DE MEMBRANES PRETERME (RPMp)	7
E) TRACTAMENT EMERGENT (ACCELERATING DOSIS)	8
F) CRIBRATGE DIABETIS GESTACIONAL.....	8
G) GESTANTS EN TRACTAMENT AMB CORTICOSTEROIDES CRÒNIC	9
H) COAGULACIÓ SUB-ÒPTIMA.....	9
I) SÍNDROME DE HELLP.....	9
4. SEGURETAT DELS CORTICOIDES:.....	10
5. BIBLIOGRAFIA	13
6. PROTOCOLS/ ALTRES PROCEDIMENTS AMB QUÈ ES RELACIONA/ VINCULA	19

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

1. INTRODUCCIÓ

La prematuritat és manté com un dels problemes més importants de l'assistència perinatal actual. La prevenció del part prematur i la disminució de les seqüeles en el nounats són un dels principals reptes obstètrics [1].

La inducció farmacològica de la maduració pulmonar fetal mitjançant l'administració materna de corticoides és la intervenció que més ha canviat el pronòstic dels nens nascuts preterme, ja que des de la seva aplicació s'ha aconseguit disminuir de forma notable la incidència de la síndrome de destret respiratori i en conjunt la mortalitat i morbiditat neonatal. [2]

Està ben establert que un únic cicle de corticoesteroides prenatals administrat a mares amb risc de part prematur abans de les 34 setmanes de gestació (SA) millora la supervivència, redueix la síndrome de dificultat respiratòria (RDS), l'enterocolitis necrotitzant (NEC) i l'hemorràgia intra-ventricular (IVH) i no s'associa amb cap efecte advers significatiu per a la mare ni amb efectes adversos a curt termini per al fetus [2]. Es recomana la teràpia amb corticoesteroides prenatals en tots els embarassos amb risc de part prematur abans de les 34 SA, on s'espera una atenció activa del nounat.

Trobem, però, diversos punts de controvèrsia en referència a aquest procediment, i és l'administració de corticoesteroides en edats gestacionals properes al límit de la viabilitat i en aquelles gestants que presentin risc de prematuritat tardana, és a dir, des de les 34^{0/6} fins les 36^{6/6}SA.

Les dades en referència a l'administració de corticoesteroides abans de les 25 SA son limitades ja que es disposa de molt pocs assajos aleatoritzats. Les recomanacions es deriven, principalment, d'estudis observacionals, però suggereixen que l'administració de corticoesteroides, conjuntament amb altres pràctiques de maneig actiu, poden millorar la supervivència fins i tot des de les 22 SA [3] i les guies han incorporat aquestes dades a les seves recomanacions [4, 5].

Existeix també una creixent preocupació pels anomenats "prematur tardans", nascuts entre la setmana 34^{0/6} i 36^{6/6} de gestació. Els estudis han demostrat que l'administració de corticoesteroides prenatals també redueixen el risc de morbiditat respiratòria a curt

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

termini, però no la mortalitat, i hi ha un augment del risc d'hipoglucèmia neonatal [6,7]; els beneficis es redueixen amb l'augment de la gestació, mentre que la incidència d'hipoglucèmia augmenta [8,9]. En dones amb treball de part prematur espontani després de les 34 SA, el tractament amb esteroides és controvertit i no recomanable [10], ja que l'exposició s'associa amb un risc significativament més alt d'efectes adversos neurocognitius i psicològics [11].

2. PAUTA DE TRACTAMENT

D'elecció:

Betametasona 12 mg IM

Dues dosis separades 24h

També es pot utilitzar **Dexametasona 6mg/12h** (4 dosis).

El benefici màxim de l'administració de corticoides s'obtindrà entre les 24h i els 7 dies post-administració del cicle complet.

NO està indicada l'administració profilàctica de corticoides en gestacions amb antecedents de prematuritat o gestacions múltiples, sense que existeixi un risc objectiu de prematuritat imminent i real en el moment de l'administració.

Davant situacions materno-fetals potencialment greus però estables, cal valorar diferir la finalització de la gestació 48h per tal de permetre la maduració pulmonar. Ara bé, l'administració de corticoides no justificarà diferir la finalització de la gestació que compleixi criteris de finalització immediata (per exemple: inestabilitat hemodinàmica materna o corioamnionitis confirmada).

No hi ha cap evidència que els beneficis de les pautes establertes de corticoesteroides disminueixin en gestants amb sobrepès o obeses, i sembla que les concentracions a nivell de cordó umbilical no mostren diferències entre gestants obeses i gestants amb IMC <30, per tant, no es recomana ajustar la dosi en funció del pes. [12,13]

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

A) GESTACIÓ DE 22^{0/6} a 23^{6/6} SETMANES:

Entre les 22^{0/6} i les 22^{6/6}SA, considerar l'administració de corticoides (tanda completa) de forma **individualitzada**, d'acord amb els pares i després que hagin rebut una adequada informació i assessorament sobre el pronòstic neonatal. A partir de les 23^{0/6}SA s'aconsellarà de forma activa (*Grau de recomanació B*). Veure protocol "Actuació perinatal en els límits de la viabilitat" (**OBS-PM-040**).

Cal recordar que administrar corticoides a aquestes setmanes de gestació no va necessàriament lligat a una conducta activa en el nadó si el part es produeix abans de les 23-24 SA. Es contempla com una oportunitat de millorar el pronòstic si el part acaba tenint lloc en edat gestacional en la qual s'ha consensuat conducta activa i els corticoides s'han administrat al menys 24 hores abans.

B) GESTACIÓ ENTRE 24^{0/6}– 33^{6/6} SETMANES:

S'administrarà tanda completa de maduració pulmonar (dues dosis separades 24h), sempre que existeixi risc real de part prematur. (*Grau de recomanació A*)

Cal tenir en compte que el **nombre màxim** de dosis recomanables no ha de ser superior a 4, és a dir, **2 tandes completes** [14, 15, 16, 17], malgrat que en casos consensuats, segons las SEGO, podrien ser fins a 6 dosis [18].

Un segon curs de corticoesteroides ha demostrat disminuir el requeriment de suport respiratori però no ha demostrat efectes sobre la mortalitat neonatal ni altres efectes adversos severos, i en canvi sí que s'ha demostrat disminució del pes en néixer i la circumferència cefàlica [14]. Cap d'aquests beneficis s'han objectivat quan aquest segon curs s'ha administrat més enllà de les 32 setmanes.[15]

Per tant, es considerarà repetir una tanda completa si reapareix o persisteix el risc de part imminent un cop transcorreguts 7 dies d'haver completat el cicle inicial (*Grau de recomanació A*) sempre que això passi **abans de les 32 SA**. [16,17].

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

C) GESTACIÓ a partir de les 34^{0/6} SETMANES

Donada l'evidència actual sobre l'ús de corticoides en prematurs tardans, el risc/benefici s'inclina a favor de **NO** administrar corticoides a partir les 34 SA [5], ja que el principal benefici és la disminució de la mortalitat i la morbiditat respiratòria greu, que és altament infreqüent en aquesta franja d'edat, mentre que dades recents generen preocupació pel fet que l'administració prenatal d'esteroides tingui un efecte negatiu en trastorns neurològics, cognitius i de comportament, especialment en nadons que finalment neixen a terme [19].

Quan les circumstàncies maternes i/o fetals, ens obliguin a finalitzar la gestació entre les 34^{0/6} i les 36^{6/6} SA (independentment de si és per inducció o per cesària) s'intentarà apropar-se al màxim a la gestació a terme i ajustarem la nostra decisió en funció dels criteris de risc fetal i/o matern.

3. SITUACIONS ESPECIALS :**A) GESTANTS DIABÈTIQUES**

En la majoria d'estudis realitzats per la valoració de l'efecte dels corticoides les gestants diabètiques eren excloses, és per aquest motiu que la seva efectivitat no ha estat demostrada en aquest grup. Malgrat això, es recomana administrar corticoides a tota gestant diabètica amb risc de part prematur, seguint el mateix protocol que en les no diabètiques. (*Grau de recomanació C*).[20]

- En gestants amb diabetis gestacional amb bon control metabòlic caldrà valorar insulinització en cas que es tractin amb dieta i exercici, o augmentar la dosi d'insulina un 20-30% els dies d'administració.
- En gestants amb diabetis pregestacional insulinitzades amb mal control metabòlic o amb requeriments d'insulina >40UI diàries cal realitzar una interconsulta hospitalària al servei d'Endocrinologia ABANS d'iniciar la maduració per tal d'ajustar la pauta d'insulina (*veure protocols específics OBS-PM-034 i END-PM-023*).

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

B) GESTACIÓ MÚLTIPLE

No es disposa d'estudis randomitzats per avaluar l'eficàcia en gestacions múltiples, si bé un metaanàlisi d'estudis observacionals va mostrar una disminució en la mortalitat neonatal i en la Síndrome de Destret Respiratori (DRS) en bessons, amb la mateixa pauta que en gestacions úniques. [21] (*Grau de recomanació C*)

C) CREIXEMENT UTERÍ RESTRINGIT (CIR)

El CIR no és una contraindicació per la maduració pulmonar, malgrat que alguns estudis van associar inicialment la administració d'aquests amb un menor pes en néixer. S'indica la maduració pulmonar en fetus entre les 24^{0/6} -33^{6/6} SA amb retard de creixement només si es compleixen criteris de finalització. Cal recordar l'efecte "LLUNA DE MEL": posteriorment a l'administració de corticoesteroides es pot produir una milloria transitòria del flux de l'Artèria Umbilical (AU) que pot persistir 2-3 dies. En menor mesura també pot millorar el flux del Ductus Venós (DV). Veure protocol específic "Creixement intrauterí restringit" (***OBS-PM-002***)

D) RUPTURA DE MEMBRANES PRETERME (RPMp)

Els beneficis d'un cicle complet de corticoesteroides en prematurs < 34 SA es mantenen en nascuts en dones amb RPMp. No s'ha associat més incidència d'infecció i/o sèpsia materna ni neonatal.

Si existeix sospita diagnòstica de corioamnionitis, tant en RPM o bossa íntegra, l'administració de corticoides està en debat. Ara bé, la maduració pulmonar NO ha de ser motiu de demora de la finalització de la gestació en cas de Triple I confirmada. Veure protocols específics "Ruptura prematura de membranes" (***OBS-PM-014***) i "Corioamnionitis – Triple I" (***OBS-PM-020***).

L'administració d'una segona tanda en gestants que presenten RPMp també és controvertida. Mentre que alguns estudis sostenen que millora la morbiditat neonatal de manera similar a la se les gestants sense RPMp [22], diversos estudis mostren que l'administració d'un segon cicle no millora el pronòstic respiratori dels nadons

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

en aquest context [23,24,25] i alguns treballs parlen d'un increment de risc de corioamnionitis amb les dosis repetides (si bé en la majoria de casos es tracta d'administracions setmanals fins al part) [26].

En el nostre medi hem consensuat amb el servei de neonatologia i d'acord amb les guies europees [5] i amb les recomanacions de la OMS [27] mantenir la indicació d'un segon curs de corticoesteroides en aquelles gestants amb RPMp que abans de les 32 setmanes i transcorreguts 7 dies o més de l'administració del primer cicle, presenten novament un risc elevat i imminent de part preterme, essent extremadament curosos i restrictius en aquesta indicació.

E) TRACTAMENT EMERGENT (ACCELERATING DOSIS)

En situacions de part imminent i/o dilatació avançada es recomana igualment iniciar la pauta de corticoesteroides, ja que estudis observacionals suggereixen que els beneficis neonatals ja es produeixen a les poques hores de l'administració de la primera dosi [27, 28]. Estudis de laboratori ja mostren canvis a partir de les 6 hores de la injecció de la primera dosi [29, 30]

L'avançament de l'administració de la segona dosi abans de les 24h de la primera NO es recomana ja que no ha demostrat beneficis [31]

F) CRIBRATGE DIABETIS GESTACIONAL

Per evitar falsos positius secundaris a la hiperglucèmia secundària als corticoesteroides és important demorar la realització de proves de cribatge (O'Sullivan) o de diagnòstic de diabetis gestacional (TTOG) fins mínim 5 dies després de la primera dosi. [32, 33]

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

G) GESTANTS EN TRACTAMENT AMB CORTICOSTEROIDES CRÒNIC

Únicament la betametasona i la dexametasona creuen la barrera placentària i, per tant, tenen efectes sobre el pulmó fetal. La major part de pacients en tractament corticoesteroide crònic segueixen tractaments amb prednisona o metil-prednisona. Així doncs, en cas de requerir maduració pulmonar, suspendrem durant 48h la medicació habitual i la substituïrem per una pauta de maduració pulmonar fetal (betametasona 12 mg cada 24h, 2 dosis, o dexametasona 6 mg cada 12h, 4 dosis).

H) COAGULACIÓ SUB-ÒPTIMA**Tractament amb heparina (HBPM) profilàctica o terapèutica o plaquetopènia <100.000 PQ/µl)**

- HBPM dosis profilàctica: pauta corticoesteroides habitual.
- HBPM o altres anticoagulants a dosis terapèutiques o plaquetopènia <100.000 plaquetes: existeix risc d'hematoma secundari a injecció intramuscular. Evitar la zona glútia, utilitzar de preferència el deltoïdes.

I) SÍNDROME DE HELLP

La maduració pulmonar, quan la situació clínica ho permeti, en gestants que requereixin tractament amb esteroides per augmentar el recompte plaquetari (<100.000 PQ/µl) es realitzarà amb **dexametasona 10mg ev c/12h durant 48h**. Veure protocol corresponent a “Malaltia hipertensiva de l'embaràs” (**OBS-PM-003**)

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

4. SEGURETAT DELS CORTICOIDES:**Efectes secundaris dels corticoides:**

L'administració de corticoides pot tenir també efectes adversos sobre la mare i/o fetus, malgrat que no s'associa a complicacions greus a curt termini:

- **Efectes materns:** La majoria de pacients toleren un curs únic de corticoesteroides sense dificultats.
 - Hiperoglucèmia transitòria – La hiperoglucèmia transitòria es produeix en molts pacients; l'efecte de l'esteroides sobre la glucosa comença aproximadament 12 hores després de la primera dosi i pot durar fins a cinc dies.
 - Leucocitosi transitòria – El recompte total de leucòcits augmenta aproximadament un 30% les 24 hores posteriors a l'administració de corticoides, i el recompte de limfòcits disminueix significativament [34, 35]. Aquests canvis tornen a la línia de base als tres dies, però poden dificultar el diagnòstic d'infecció.
 - Possible irritabilitat uterina transitòria – L'activitat uterina pot augmentar lleugerament després de l'administració de betametasona, especialment en gestacions múltiples i edats gestacionals més avançades [36,37]. El mecanisme pel que això es produeix és desconegut.
- Contraindicacions: La hipersensibilitat a algun dels components de la seva formulació és la principal contraindicació. Algunes guies adverteixen que cal cautela en algunes infeccions sistèmiques, com tuberculosi o corioamnionitis clínica [38,39]. La Betametasona i la Dexametasona tenen poc efecte mineralocorticoide, i per tant, la hipertensió no és una contraindicació. [40]
- **Efectes fetals:** La majoria de pacients toleren un curs únic de corticoesteroides sense dificultats.
 - Efectes transitoris sobre la FCF i el perfil biofísic (normalment tornen als valors basals entre quatre i set dies després del tractament) [41,42].
 - Disminució de la variabilitat els dies 2 i 3 després de l'administració.

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

- Reducció dels moviments respiratoris fetals i dels moviments corporals, que pot resultar en una puntuació biofísica més baixa; no obstant això, la disminució dels moviments fetals no és una troballa consistent [43].
- Milloria transitòria en el flux diastòlic de l'artèria umbilical en el 60-70% de les pacients. La milloria comença aproximadament vuit hores després de la primera dosi de corticoesteroides i dura una mitjana de tres dies (rang de 1 a 10 dies).

- Contraindicacions: Per absència d'indicació fetal:
 - Fetus mort o malformació fetal incompatible amb la vida.
 - Part imminent <1h (contraindicació relativa)

- **Efectes neonatals:** La majoria de pacients toleren un curs únic de corticoesteroides sense dificultats.
 - Hipoglucèmia neonatal, especialment demostrada en nadons prematurs tardans, probablement secundària a hiperinsulinèmia fetal transitòria en resposta a la hiperglucèmia materna o bé a una supressió adrenal fetal. Aquesta hipoglucèmia neonatal del prematur tardà s'ha relacionat al seu temps amb un compromís del neurodesenvolupament a llarg termini [44,45].
 - En països en vies de desenvolupament s'havia descrit un augment de mortalitat neonatal, que es va relacionar amb un increment en la taxa d'infeccions neonatals severes [46], però que posteriorment es va descartar en un estudi aleatoritzat més gran promogut per la OMS [47].
 - Alteracions del neurodesenvolupament a llarg termini. Una meta-anàlisi de 30 estudis observacionals publicats entre el 2000 i el 2021 i que incloïa més de 1,25 milions d'infants que tenien almenys un any d'edat quan es van avaluar els resultats va informar de les següents associacions entre l'exposició a un únic curs de corticoides antenatal per a nadons prematurs i el neurodesenvolupament [48]:

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

- *Nadons nascuts extremadament prematurs*: Clara milloris del neurodesenvolupament amb l'administració prenatal de corticoesteroides.
- *Nadons nascuts en la franja de prematuritat tardana*: increment de la taxa de sol·licitats de valoració del neurodesenvolupament.
- *Nadons nascuts finalment a terme*: increment del risc de trastorns mentals i de la conducta.

Posteriorment, un estudi poblacional finès també va informar de possibles danys psicològics i neurosensorials a llarg termini en criatures exposades a corticoesteroides prenatals i finalment nascudes a terme [49].

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

5. BIBLIOGRAFIA

1. Born too soon: decade of action on preterm birth. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/>)
2. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 12. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.
3. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of antenatal steroid exposure with survival among infants receiving postnatal life support at 22 to 25 Weeks' gestation. JAMA Netw Open. 2018 Oct 5;1(6):e183235.
4. Cahill AG, Kaimal AJ, Kuller JA, Turrentine MA. ACOG Practice Advisory. Use of Antenatal Steroids at 22 weeks of gestation.
5. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, Te Pas A, Plavka R, Roehr CC, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Visser GHA, Halliday HL. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. Neonatology. 2023;120(1):3-23. doi: 10.1159/000528914.
6. 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-d1696.
7. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N Engl J Med. 2016 Apr 7;374(14):1311–20.

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

8. Cynthia Gyamfi-Bannerman, M.D., Elizabeth A. Thom, Ph.D., Sean C. Blackwell, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374:1311-1320.
9. Gulersen M, Gyamfi-Bannerman C, Greenman M, Lenchner E, Rochelson B, Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Sep;3(5):100426.
10. Kamath-Rayne BD, Rozance PJ, Goldenberg RL, Jobe AH. Antenatal corticosteroids beyond 34 weeks gestation: what do we do now? *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):423– 30.
11. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of long-term outcomes associated with preterm exposure to antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022 Apr 11;176(6):e220483.
12. Hashima JN, Lai Y, Wapner RJ, et al. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:263.e1.
13. Gyamfi C, Mele L, Wapner RJ, et al. The effect of plurality and obesity on betamethasone concentrations in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:219.e1. 37.
14. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Zhang S, Martlow TK, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Apr 12;16(4):e1002771.
15. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr*. 2013 Dec;167(12):1102–10

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

16. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database Syst Rev 2011;6:CD003935
17. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study. Outcomes in Children at 5 Years of Age (MACS-5). JAMA Pediatr. 2013;167(12): 1102-10.
18. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Parto pretérmino. Prog Obstet Ginecol 2020;63:283-321.
19. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. JAMA. 2020 May 19;323(19):1924–33.
20. 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:e0147604.
21. Socha P, McGee A, Bhattacharya S, et al. Antenatal Corticosteroids and Neonatal Outcomes in Twins: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol 2022;140:20.
22. Buskmiller, Cara MD; Miller, Collin MSW; Vricella, Laura MD. Repeat Antenatal Corticosteroids Decreased Neonatal Morbidity for Preterm Rupture of Membranes [25J]. Obstetrics & Gynecology 131():p 115S, May 2018.
23. Gulersen, Moti MD; Gyamfi-Bannerman, Cynthia MD; Peralta, Patricia MD; Li, Xueying MS; Rochelson, Burton MD; Bornstein, Eran MD. The Utility of Rescue Antenatal Corticosteroids in Patients With Preterm Prelabor Rupture of Membranes [A222]. Obstetrics & Gynecology 139():p 64S, May 2022.

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

24. Porreco, Richard P. et al. Booster course of antenatal corticosteroids after preterm prelabor rupture of membranes, double-blind randomized trial. American Journal of Obstetrics & Gynecology, Volume 228, Issue 1, S768 – S769.
25. Brookfield KF, El-Sayed YY, Chao L, et al. Antenatal corticosteroids for preterm premature rupture of membranes: single or repeat course? Am J Perinatol 2015; 32:537.
26. Lee MJ, Davies J, Guinn D, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2004; 103:274.
27. WHO recommendations on: Antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022. PMID: 36279381.
28. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? Obstet Gynecol 2003; 102:352.
29. Gross I, Ballard PL, Ballard RA, et al. Corticosteroid stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung: evidence for de novo protein synthesis mediated by glucocorticoid receptors. Endocrinology 1983; 112:829.
30. Ikegami M, Polk D, Jobe A. Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1408.
31. Khandelwal M, Chang E, Hansen C, et al. Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, non inferiority open trial. AJOG. 2012 Mar; 201:1-11.
32. Mastrobattista JM, Patel N, Monga M. Betamethasone alteration of the one-hour glucose challenge test in pregnancy. J Reprod Med. 2001 Feb;46(2):83-6.

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

33. Gurbuz A, Karateke A, Ozturk G, Kabaca C. Is 1-hour glucose screening test reliable after a short-term administration of antenatal betamethasone? *Am J Perinatol.* 2004 Oct;21(7):415-20. doi: 10.1055/s-2004-835312. PMID: 15476133.
34. Vaisbuch E, Levy R, Hagay Z. The effect of betamethasone administration to pregnant women on maternal serum indicators of infection. *J Perinat Med.* 2002;30(4):287-91.
35. Kadanali S, Ingeç M, Küçüközkan T, Börekçi B, Kumtepe Y. Changes in leukocyte, granulocyte and lymphocyte counts following antenatal betamethasone administration to pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997 Sep;58(3):269-74.
36. Yeshaya A, Orvieto R, Ben-Shem E, Dekel A, Peleg D, Dicker D, Ben-Rafael Z. Uterine activity after betamethasone administration for the enhancement of fetal lung maturation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Aug;67(2):139-41.
37. Fallenstein F, Busch H, Behrens C, Spätling L. The effect of betamethasone administration on uterine motility in pregnancy. A prospective study using four-channel tocography. *J Perinat Med.* 2006;34(2):130-1.
38. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2017 Aug;130(2):e102-e109.
39. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E; Coordinators Of World Association of Perinatal Medicine Prematurity Working Group. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med.* 2008;36(3):191-6.
40. Amorim MM, Santos LC, Faúndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1283-8.

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

41. Rotmensch S, Lev S, Kovo M, Efrat Z, Zahavi Z, Lev N, Celentano C, Ben-Rafael Z. Effect of betamethasone administration on fetal heart rate tracing: a blinded longitudinal study. *Fetal Diagn Ther.* 2005 Sep-Oct;20(5):371-6.
42. Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound.* 2000 Jun;28(5):224-6.
43. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1503-10.
44. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2016;374:1311–20.
45. di Pasquo E, Saccone G, Angeli L, Dall'Asta A, Borghi E, Fieni S, Berghella V, Magnani C, Frusca T, Ghi T. Determinants of neonatal hypoglycemia after antenatal administration of corticosteroids (ACS) for lung maturation: Data from two referral centers and review of the literature. *Early Hum Dev.* 2020 Apr;143:104984.
46. Althabe F, Belizán JM, McClure EM, Hemingway-Foday J, et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015 Feb 14;385(9968):629-639. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61651-2.
47. WHO ACTION Trials Collaborators; Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, et al. Antenatal Dexamethasone for Early Preterm Birth in Low-Resource Countries. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2514-2525. doi:

CORTICOIDES PER LA MADURACIÓ PULMONAR FETAL

OBS-PM-006. Rev.05

10.1056/NEJMoa2022398. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095526; PMCID: PMC7660991.

48. Ninan K, Liyanage SK, Murphy KE, Asztalos EV, McDonald SD. Evaluation of Long-term Outcomes Associated With Preterm Exposure to Antenatal Corticosteroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022 Jun 1;176(6):e220483. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.0483. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35404395; PMCID: PMC9002717.
49. Räikkönen K, Gissler M, Tapiainen T, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Psychological Developmental and Neurosensory Disorders in Children. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug 1;5(8):e2228518.

6. PROTOCOLS/ ALTRES PROCEDIMENTS AMB QUÈ ES RELACIONA/ VINCULA

TÍTOL DOCUMENT	CODI DOCUMENT
Actuació perinatal en els límits de la viabilitat	OBS-PM-040
Protocol d'amenaça de part preterme	OBS-PM-008
Creixement intrauterí restringit (CIR)	OBS-PM-002
Ruptura prematura de membranes	OBS-PM-014
Corioamnionitis – Triple I	OBS-PM-020
Estados hipertensivos del embarazo	OBS-PM-003
Diabetis pregestacional	OBS-PM-034
Diabetis gestacional	END-PM-023