

~~20727~~

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

153

MONOGRAFIA

USO DE ESTEROIDES EN EL RECIEN NACIDO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

236



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

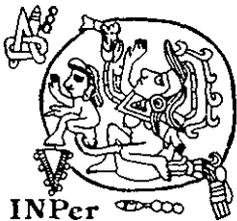
PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. LUIS ENRIQUE REYES ALVAREZ



TITULAR: DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA

ASESOR: DR. LIDIO ANGEL GUZMAN REYES

INPer

MEXICO, D.F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

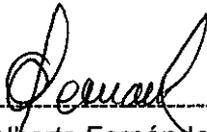
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

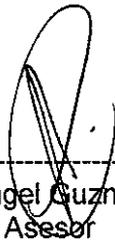
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA.

MONOGRAFÍA

USO DE ESTEROIDES EN EL RECIEN NACIDO



Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera
Profesor Titular.



Dr. Lidio Angel Guzmán Reyes
Asesor



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

	Pagina
1 -CONCEPTOS GENERALES SOBRE ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA	1
2.-CONCEPTOS GENERALES SOBRE LOS ESTEROIDES	3
3 -EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA MADURACION FETAL Y RESULTADO EN LA ETAPA PERINATAL	4
3.1 EN QUE CONDICIONES Y CON QUE PROPOSITO SE UTILIZAN ESTEROIDES ANTENATALES Y CUALES SON LAS BASES CIENTIFICAS PARA SU USO?	6
3 2 CUALES SON LOS BENEFICIOS A CORTO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES ANTENATALES	8
3.3 AFECTOS ADVERSOS A CORTO PLAZO DE LOS CORTICOSTEROIDES	9
3 4 AFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO DE LOS CORTICOSTEROIDES ANTENATALES	10
3.5 INFLUENCIA DE EL TIPO DE CORTICOSTEROIDE, DOSIS , DURACION Y CIRCUNSTANCIAS DE ADMINISTRACION Y ESQUEMAS ASOCIADOS EN LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO	11
3 6 ASOCIACION DE ESTEROIDES CON OTROS MEDICAMENTOS	14
3 7 RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CORTICOSTEROIDES ANTENATALES	15
4.-REPORTES DE ESTUDIOS EN DONDE SE APLICAN ESTEROIDES POSTNATALES	16
4 1 APLICACIÓN DE ESTEROIDES EN ESQUEMA TEMPRANO	17
4 2 APLICACION DE ESTEROIDES EN ESQUEMA INTERMEDIO	19
4 3 APLICACIÓN DE ESTEROIDES EN ESQUEMA TARDIO	22
5 -APLICACION DE ESTEROIDES INHALADOS	26
6.-COMPARACION DE ESTEROIDES INHALADOS CON SISTEMATICOS.	27
7.-EFECTOS METABOLICOS COMO COMPLICACIONES DEL USO DE ESTEROIDES.	28
8.-EFECTOS DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.	28
9.-EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIS ADRENAL	29
10.-EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA GANANCIA PONDERAL.	32
11.-EFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN HEMATOLOGIA	33
12.-BIBLIOGRAFIA.	35

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



USO DE ESTEROIDES EN EL RECIEN NACIDO.

- 1 - Conceptos generales sobre Enfermedad pulmonar crónica
- 2 - Conceptos generales sobre los esteroides
- 3 - Efectos de los esteroides en el feto y recién nacido
- 4 - Usos de esteroides en etapa prenatal
- 5 - Usos de esteroides en etapa neonatal

Displasia Broncopulmonar (Enfermedad Pulmonar Crónica adquirida en la etapa neonatal)(EPC)

La enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar, representa una *causa importante en la morbilidad tardía de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento*(1), la descripción inicial generada por Nortway en 1967(2), señalaba una gama de alteraciones radiológicas, asociada con dependencia de ventilación mecánica crónica, calificándola en cuatro grados distintos según la severidad, éste concepto fue modificado por Bancalari y colaboradores(3) considerando que la falla respiratoria en el periodo neonatal, le hace requerir al paciente asistencia ventilatoria por al menos 3 días, continuando con síntomas respiratorios y dependencia de oxígeno a los 28 días de edad postnatal, junto con anomalías radiológicas características. La mayoría de las investigaciones de la Displasia broncopulmonar en el aspecto clínico utilizan ésta definición. Shennan y colaboradores(3) desarrollaron otra definición basada en el requerimiento de

oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional, asociado a hallazgos radiográficos y a historia de ventilación asistida temprana, ésta definición es la que se utiliza más comúnmente en los estudios de investigación de estrategias para disminuir la incidencia de dicho problema

La causa de la displasia broncopulmonar parece ser multifactorial. La exposición a manejo ventilatorio, que produce una alteración en el proceso de reparación del daño pulmonar inducido por ventilación con presión positiva indicada en varias alteraciones pulmonares en un paciente susceptible(4), las concentraciones elevadas de oxígeno que inducen a inflamación pulmonar en modelos animales y parece ser que lleva a fibrosis crónica y cambios destructivos, y un proceso infeccioso pueden desencadenar la cascada de los cambios inflamatorios en un pulmón inmaduro. En muchos pacientes, la reacción inflamatoria es evidente poco después del nacimiento sugiriendo que el proceso haya iniciado incluso, in utero (Watterberg 1996)(4). En los primeros días de vida, los pacientes con riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar presentan un incremento en las citoquinas proinflamatorias, del complemento y neutrofilos en el aspirado bronquial. Estos cambios inflamatorios, asociados a enzimas proteolíticas, dañan la integridad del pulmón y promueven la fibrosis del tejido.

La frecuencia de éste padecimiento es aproximadamente del 20% en neonatos de muy bajo peso al nacer(5). Específicamente la combinación de factores iatrogénicos como el barotrauma y la toxicidad del oxígeno aplicados en un pulmón inmaduro en un periodo de tiempo, representan el antecedente más usual de la Displasia broncopulmonar. Con respecto a esto, Overstreet y colaboradores

reportaron que el requerimiento de oxígeno al mes de edad puede predecirse a las 12 horas de vida usando un análisis de regresión logística que incluye variables como peso y edad gestacional al nacimiento, APGAR a los 5 minutos, sexo y presión inspiratoria pico a las 12 horas de vida

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LOS ESTEROIDES

Desde la década pasada la administración de esteroides sistémicos en éstos pacientes ha sido bien adoptada. Los esteroides se han utilizado debido a su potente efecto anti-inflamatorio como manejo para EPC, sin embargo los efectos adversos aún son inciertos. El mecanismo de acción aún no es bien entendido, pero el tratamiento mejora la complianza pulmonar e induce diuresis elevada. Respecto a su función, se han sugerido que participa en la disminución del líquido pulmonar, incrementa la síntesis de surfactante y reduce el daño inflamatorio pulmonar(5)

A pesar de las intensas investigaciones tanto clínicas como de laboratorio, la displasia broncopulmonar continúa teniendo una alta frecuencia en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento a pesar de que la introducción del surfactante ha limitado el impacto de la incidencia de ésta patología (6) (7)

En pacientes con Enfermedad pulmonar crónica los corticoesteroides incrementan el efecto en la sobrevivencia o duración de la hospitalización(8). Los esteroides facilitan la extubación en niños dependientes del ventilador desde los 3 días hasta los 28 días posterior al tratamiento(9). La administración de dexametasona se asocia a una rápida y significativa mejoría pulmonar además de mostrar que

reportaron que el requerimiento de oxígeno al mes de edad puede predecirse a las 12 horas de vida usando un análisis de regresión logística que incluye variables como peso y edad gestacional al nacimiento, APGAR a los 5 minutos, sexo y presión inspiratoria pico a las 12 horas de vida

CONCEPTOS GENERALES SOBRE LOS ESTEROIDES

Desde la década pasada la administración de esteroides sistémicos en éstos pacientes ha sido bien adoptada. Los esteroides se han utilizado debido a su potente efecto anti-inflamatorio como manejo para EPC, sin embargo los efectos adversos aún son inciertos. El mecanismo de acción aún no es bien entendido, pero el tratamiento mejora la complianza pulmonar e induce diuresis elevada. Respecto a su función, se han sugerido que participa en la disminución del líquido pulmonar, incrementa la síntesis de surfactante y reduce el daño inflamatorio pulmonar(5)

A pesar de las intensas investigaciones tanto clínicas como de laboratorio, la displasia broncopulmonar continúa teniendo una alta frecuencia en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento a pesar de que la introducción del surfactante ha limitado el impacto de la incidencia de ésta patología (6) (7)

En pacientes con Enfermedad pulmonar crónica los corticoesteroides incrementan el efecto en la sobrevivencia o duración de la hospitalización(8). Los esteroides facilitan la extubación en niños dependientes del ventilador desde los 3 días hasta los 28 días posterior al tratamiento(9). La administración de dexametasona se asocia a una rápida y significativa mejoría pulmonar además de mostrar que

acelera la extubación en niños dependientes de ventilación mecánica y oxígeno suplementario (8)(9)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA MADURACION FETAL Y RESULTADO EN LA ETAPA PERINATAL

El Instituto Nacional de Salud (NIH), es el organismo encargado de dar los resultados convenidos en las conferencias y consensos que evalúan la utilidad de la información científica y resolver la seguridad y eficacia de los estudios realizados por la tecnología médica

La intención del NIH es intentar avanzar los conocimientos científicos para su principal utilidad en la salud profesional y pública

El NIH reporta los resultados del último consenso del efecto de los corticosteroides en la maduración fetal y su aplicación perinatal a través de estudios de obstetricia, neonatología, farmacología, epidemiología y enfermería

Las principales preguntas que se tratan de responder es 1) en que condiciones y con que propósito se utilizan los esteroides antenatales? y cuál es la base científica para su uso?, 2) Cuáles son los beneficios a corto y largo plazo en la utilización de corticosteroides? 3) Cuáles son los efectos colaterales a corto y largo plazo tanto en el niño como en la madre? 4) Que influencia tiene el tipo de esteroides, la dosis, el tiempo y circunstancias de aplicación? 5) Cuáles son las repercusiones económicas

acelera la extubación en niños dependientes de ventilación mecánica y oxígeno suplementario (8)(9)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA MADURACION FETAL Y RESULTADO EN LA ETAPA PERINATAL

El Instituto Nacional de Salud (NIH), es el organismo encargado de dar los resultados convenidos en las conferencias y consensos que evalúan la utilidad de la información científica y resolver la seguridad y eficacia de los estudios realizados por la tecnología médica

La intención del NIH es intentar avanzar los conocimientos científicos para su principal utilidad en la salud profesional y pública

El NIH reporta los resultados del último consenso del efecto de los corticosteroides en la maduración fetal y su aplicación perinatal a través de estudios de obstetricia, neonatología, farmacología, epidemiología y enfermería

Las principales preguntas que se tratan de responder es 1) en que condiciones y con que propósito se utilizan los esteroides antenatales? y cuál es la base científica para su uso?, 2) Cuáles son los beneficios a corto y largo plazo en la utilización de corticosteroides? 3) Cuáles son los efectos colaterales a corto y largo plazo tanto en el niño como en la madre? 4) Que influencia tiene el tipo de esteroides, la dosis, el tiempo y circunstancias de aplicación? 5) Cuáles son las repercusiones económicas

del tratamiento? Y 6) Cuáles son las recomendaciones para el uso de esteroides antenatales? Este es el reporte de un consenso con duración de 1 día y medio exclusivamente para discusión de éstos temas

El manejo de esteroides en mujeres con embarazos pretérminos se inician en 1972 con la finalidad de mejorar la función pulmonar del niño. Un metanálisis reciente concluyó que los corticosteroides administrados prenatalmente en una mujer con embarazo pretérmino se asocia a una gran disminución en la incidencia de muerte neonatal temprana, SDR, Hemorragia intraventricular y Enterocolitis necrotizante.

Para comprobar las evidencias de el efecto benéfico de los esteroides se han realizado investigaciones tanto en animales como en humanos, sin embargo es la gran minoría la que utiliza los esteroides prenatales. En un reporte de aproximadamente 500 centros médicos solamente el 12 al 18% de mujeres con embarazos de productos de entre 501 a 1500 gramos recibieron esteroides antenatales.

EN QUE CONDICIONES Y CON QUE PROPÓSITO SE UTILIZAN ESTEROIDES ANTENATALES Y CUALES SON LAS BASES CIENTÍFICAS PARA SU USO?

Estudios en animales realizados en los años 1950's y 1960's mostraron que el eje hipófisis-adrenal se afecta alterando la diferenciación del intestino y del pulmón en la etapa antenatal. Los últimos estudios reportan que la utilización de corticosteroides justo antes del nacimiento tienen relación en los niveles séricos de cortisol y la maduración pulmonar. Desde entonces, se han realizado múltiples estudios aleatorizados en mujeres que confirman los efectos de los corticosteroides en la maduración de los órganos sistémicos tales como el cardiovascular, respiratorio, nervioso y gastrointestinal. Por éste motivo, los corticosteroides antenatales se aplican con el propósito de mejorar la maduración de los órganos y tejidos de los pacientes pretérminos reduciendo la morbi-mortalidad relacionada con el prematuro.

Las condiciones clínicas que se han investigado bajo las cuáles se administran los corticosteroides antenatales son las que se asocian a embarazos pretérminos inevitable o de muy alto riesgo, entre los que se incluyen trabajo de parto que corresponde del 30 al 50% de todos los partos pretérminos, otro es la ruptura prematura de membranas, que corresponde al 20 al 50% de todos, así como la preeclampsia, que le corresponde al 10 al 25% y entre otras condiciones como la diabetes mellitus, sangrado en el tercer trimestre o isoimmunización que le corresponde al 10% de todos los embarazos pretérminos. El uso de corticosteroides antenatales se ha aplicado en muy pocas ocasiones en

embarazos de pretérmino menores de 24 semanas o mayores de 34 semanas de gestación

BASES CIENTÍFICAS

El estudio de la terapia con corticosteroides antenatales se evaluaron con el sistema de estudio desarrollado por la fuerza especial canadiense en la exploración periódica y adaptada por la fuerza especial de servicios preventivos de los Estados Unidos

Los resultados reflejan que tanto la calidad como lo amplio de las recomendaciones pueden ser basadas en la evidencia. Por éstas condiciones y el seguimiento, se les dio valor para al menos ser base de estudios aleatorizados y controlados. Para algunos estudios, por ejemplo, para los de SDR los datos fueron muy amplios. Para algunas condiciones maternas los datos estuvieron muy limitados.

Por lo que a partir de esto por algunas condiciones o resultados, aunque el grado de evidencia fue útil, ésta evidencia fue juzgada insuficiente para dar una recomendación para el uso de los corticosteroides.

CUALES SON LOS BENEFICIOS A CORTO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES ANTENATALES

BENEFICIOS A CORTO PLAZO PARA LOS NIÑOS

Se ha reportado en estudios aleatorizados y controlados que la terapia con corticosteroides antenatales disminuyen la mortalidad y la incidencia de SDR. En un metanálisis basado en 15 estudios en los que se muestra la disminución en la incidencia de SDR con índice de 0.5 (IC 95% =0.4 – 0.6) Y disminución en la mortalidad neonatal con índice de 0.6 (IC 95% =0.5-0.8). Estos resultados no tienen significancia estadística pero sí la tienen clínica. En un análisis de subgrupo, estos beneficios se confirmaron independientemente del sexo y la raza de los niños.

Uno de los estudios mas recientes muestran una disminución muy importante en la presentación de Hemorragia intraventricular en los tratados con corticosteroides antenatales. En otro estudio controlado muestra una disminución muy significativa en la incidencia de Hemorragia intraventricular con índice de 0.5 (IC 95%= 0.3-0.9). Esta información se basa en resultados de 5 registros que incluyen más de 30 000 niños de bajo peso al nacimiento. La disminución en la

incidencia es muy benéfica ya que viene a ser un gran contribuyente en la mortalidad neonatal

Otros de los beneficios de éste tratamiento es que mejora la estabilidad circulatoria y disminuyen los requerimientos de oxígeno y ventilación mecánica

Otros de los resultados revelados son la reducción en la incidencia de la Enterocolitis necrotizante, sin embargo son resultados no corroborados

BENEFICIOS A LARGO PLAZO

Se han realizado estudios de seguimiento pediátrico en pacientes en investigaciones aleatorizadas por un tiempo de 12 años. El incremento en la sobrevivencia de los niños tratados con corticosteroides parece ser que no se afecta

EFECTOS ADVERSOS A CORTO PLAZO DE LOS CORTICOSTEROIDES

Los efectos adversos de la administración de corticosteroides antenatales siempre a creado un gran interés, de los que se incluyen infecciones y supresión adrenal. La evidencia presentado reporta que no hay incremento en la probabilidad de infecciones ni datos clínicos importantes de supresión adrenal en los niños tratados y además que ésta última función regresa a los valores normales al suspender la terapia de esteroides

Algunos estudios en animales reportan sugieren también una mala adaptación a la hipoxia de los niños. Otros estudios en animales muestran que la administración de esteroides antenatales aplicadas en las mismas dosis de humanos protegen contra el daño de la encefalopatía hipóxico-isquémica. En éste aspecto se requieren de más estudios para comprobarlo.

EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO DE LOS CORTICOSTEROIDES ANTENATALES

Estudios iniciados en la década de los 70's que dieron seguimiento a niños tratados con corticosteroides hasta los 12 años de edad, no muestran efectos adversos en el área motora, lenguaje, cognición, memoria, concentración, o actividades escolares. Los efectos adversos en el desarrollo neurológico sólo se ha reportado en modelos animales. Estos efectos se encontraron cuando se utilizaron 10 veces la dosis utilizada en humanos.

Los efectos a largo plazo de los corticosteroides antenatales en el crecimiento y en el desarrollo puberal no está aún bien comprobado.

INFLUENCIA DE EL TIPO DE CORTICOSTEROIDE, DOSIS, DURACIÓN Y CIRCUNSTANCIAS DE ADMINISTRACIÓN Y ESQUEMAS ASOCIADOS EN LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

TIPO DE CORTICOSTEROIDE

La dexametasona y la betametasona son los corticosteroides de preferencia para la terapia antenatal. Tienen la misma actividad biológica y cruzan de la misma manera la placenta. No tienen actividad mineralocorticoide, muy poca actividad inmunosupresora y ejercen mayor acción que el cortisol y la metilprednisolona. Además que son los medicamentos más estudiados para la aceleración de la madurez pulmonar.

DOSIS DEL CORTICOSTEROIDE

La dosis de 12 mg cada 12 horas de betametasona intramuscular cada 24 horas o 4 dosis de dexametasona de 6 mg intramuscular cada 24 horas son las que más han mostrado ser más efectivas. Aunque éstos esquemas se seleccionaron de una manera muy arbitraria, han demostrado que los niveles que se alcanzan en el feto son los comparados con los niveles séricos de respuesta al estrés de los pacientes que presentan SDR posterior al nacimiento.

Dosis mayores o de aplicación mas frecuentes no presentan mejoría en los pacientes y pueden ocasionar un incremento de los efectos adversos

TIEMPO DE APLICACIÓN

Hay grandes evidencias de los beneficios de un esquema completo de esteroides en la etapa antenatal si se aplica la primera a las 24 horas y la última a los 7 días. Se disminuye la mortalidad, el SDR, y la hemorragia intraventricular, también esto se previene si se utiliza la dosis 24 horas antes del nacimiento. Experimentos in vitro evidencian que el efecto de los corticosteroides aún persisten a los 7 días posterior a la primera dosis.

No hay información que nos establezca el efecto benéfico cuándo los esteroides se administran 7 días previos al nacimiento.

CIRCUNSTANCIAS DE ADMINISTRACIÓN

EDAD GESTACIONAL

Para los pacientes de edad gestacional nacer entre 29 y 34 semanas el tratamiento con corticosteroides disminuye de manera importante la incidencia de SDR y por ello la mortalidad. Pero éste no disminuye la incidencia de SDR en pacientes pretérminos de 24 a 28 semanas al nacimiento aunque si disminuye su severidad, lo que si disminuye de manera muy importante la incidencia de

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

hemorragia intraventricular en éste grupo de edad Todos los fetos de 24 a 32 semanas son candidatos a la aplicación de esteroides prenatales

En los paciente mayores de 34 semanas la incidencia de mortalidad, SDR, y hemorragia intraventricular es baja. Por lo que la evidencia de la utilización de estos esquemas es muy limitada El uso de corticosteroides en las madres con embarazos mayores de 34 años no se indica, a menos que halla evidencia de inmadurez pulmonar corroborada en el producto

RAZA Y SEXO

No hay evidencia en la diferencia de acción de los corticosteroides en pacientes independientes de la edad y sexo del feto

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Existe mucha controversia en si la aplicación de esteroides antenatales ante la presencia de ruptura prematura de membranas de reducir la mortalidad. En el SDR disminuye la incidencia de SDR pero no se ha visto disminución en la severidad

Aunque la incidencia de infección neonatal es mayor con el uso de esteroides la magnitud del incremento es muy poca Sí hay muchos estudios que reportan beneficio en éste aspecto, sin embargo el esquema antenatal es más apropiado utilizarlo en ausencia de corioamnioítis



ASOCIACIÓN DE ESTEROIDES CON OTROS MEDICAMENTOS

SURFACTANTE

La asociación de esteroides con surfactante reduce la incidencia de SDR, mortalidad y hemorragia intraventricular

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROTROPINA

Las hormonas tiroideas aceleran la madurez pulmonar en estudios animales. Sin embargo, la T3 y la T4 no cruzan la placenta. La combinación de esteroides con hormona estimulante de la tirotropina es más efectiva que el esteroide por sí solo. Las mujeres que recibieron esta hormona tuvieron hijos con menos efectos adversos, menos días de ventilación y menor incidencia de displasia broncopulmonar. Los estudios aleatorizados en este aspecto van incrementando en sus aplicaciones.

TOCOLITICOS BETAMIMETICOS.

Las mujeres que reciben tocolíticos son candidatas a la aplicación de esteroides prenatales para acelerar la madurez pulmonar en la fase de manejo de embarazo pretérmino.

Aunque hay muchas dudas acerca los diseños de los estudios todos muestran una disminución en la incidencia de SDR. El uso de esteroides antenatales disminuyen el riesgo de hemorragia intraventricular.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE CORTICOSTEROIDES ANTENATALES

-Los beneficios del uso de esteroides antenatales en embarazos pretérminos superan a los efectos adversos de los mismos. Los beneficios incluyen disminución en la incidencia de SDR y de hemorragia intraventricular.

-Todos los fetos entre 24 a 34 semanas de edad gestacional deben ser considerados candidatos al uso de esteroides prenatales.

-La decisión de aplicar esteroides prenatales no debe alterarse por el sexo y la raza del recién nacido o por la utilidad de la terapia con surfactante.

-Los pacientes elegidos para aplicarse tocolíticos también deben ser elegidos para aplicarse esteroides antenatales.

-El esquema a utilizarse de esteroides deben ser betametasona 12 mg cada 12 horas por 24 horas o dexametasona 6 mg cada 12 horas intramuscular. Los beneficios más óptimos son a las 24 horas de aplicación y continúa hasta los 7 días posteriores.

-Debido a que el tratamiento con corticosteroides aplicado en menos de 24 horas del nacimiento disminuye la incidencia de SDR, mortalidad y hemorragia intraventricular debe aplicarse el esquema a menos de que el parto pretérmino se adelante

-Los corticosteroides antenatales aplicados en ruptura prematura de membranas sin corioamnioitis en pacientes entre 30 y 32 semanas de gestación disminuyen la mortalidad, el SDR y la hemorragia intraventricular

-Se recomienda la utilización de esteroides en embarazos pretérminos menores de 34 semanas a menos de que halla evidencia de que los esteroides tendrán efectos muy adversos en la madre o el nacimiento es inminente

REPORTES DE ESTUDIOS EN DONDE SE APLICAN ESTEROIDES POSTNATALES

Últimamente se ha aplicado dexametasona en diversos estudios clínicos en pacientes de alto riesgo. Esos estudios han utilizado diversos esquemas de manejo tanto cortos (5 a 7 días) como prolongados (42 días) y se han utilizado en poblaciones de diferentes características(10)(11). En una gran cantidad de estudios se ha documentado la mejoría en el intercambio gaseoso, así como la disminución en el número de días de ventilación(10)(11). Sin embargo sólo Avery y colaboradores reportan mejoría en la mecánica pulmonar en sus pacientes(10). A pesar de lo anterior, finalmente no se ha encontrado la disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar.

-Debido a que el tratamiento con corticosteroides aplicado en menos de 24 horas del nacimiento disminuye la incidencia de SDR, mortalidad y hemorragia intraventricular debe aplicarse el esquema a menos de que el parto pretérmino se adelante

-Los corticosteroides antenatales aplicados en ruptura prematura de membranas sin corioamnioitis en pacientes entre 30 y 32 semanas de gestación disminuyen la mortalidad, el SDR y la hemorragia intraventricular

-Se recomienda la utilización de esteroides en embarazos pretérminos menores de 34 semanas a menos de que halla evidencia de que los esteroides tendrán efectos muy adversos en la madre o el nacimiento es inminente

REPORTES DE ESTUDIOS EN DONDE SE APLICAN ESTEROIDES POSTNATALES

Últimamente se ha aplicado dexametasona en diversos estudios clínicos en pacientes de alto riesgo. Esos estudios han utilizado diversos esquemas de manejo tanto cortos (5 a 7 días) como prolongados (42 días) y se han utilizado en poblaciones de diferentes características(10)(11). En una gran cantidad de estudios se ha documentado la mejoría en el intercambio gaseoso, así como la disminución en el número de días de ventilación(10)(11). Sin embargo sólo Avery y colaboradores reportan mejoría en la mecánica pulmonar en sus pacientes(10). A pesar de lo anterior, finalmente no se ha encontrado la disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar.

En base a esto, se han realizado 35 estudios aleatorizados de esteroides postnatales, que se han aplicado en pacientes con riesgo de Displasia broncopulmonar o con ella. Hay tres existentes en la serie de Cochrane en los que estudian de manera separada los efectos de esteroides antes de las 96 horas de vida, a los 7 a 14 días y posterior a las tres semanas de vida extrauterina (13)

Muchos neonatólogos que tratan pacientes muy prematuros que no pueden extubarse utilizan dexametasona para tratar de lograrlo (14), sin embargo parece ser que la terapia con éste medicamento no disminuye la duración de la terapia con oxígeno, la estancia intrahospitalaria y la morbilidad por causa pulmonar(15)

APLICACION DE ESTEROIDES EN ESQUEMA TEMPRANO

Los niños tratados con dexametasona que son dependientes de ventilador poco tiempo después del nacimiento podrían disminuir el daño pulmonar y disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar, sin embargo el riesgo de iniciar el medicamento a edades tan tempranas no ha sido bien aceptada(3) (15)

Se reporta un estudio multicentrico aleatorizado en donde el principal objetivo es plantear la utilización de un esquema temprano de dexametasona para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar en pacientes ventilados de peso extremadamente bajo. En donde participaron 42 unidades de cuidados intensivos en el Vermont Oxford Network, cuyas características fueron 12 horas de edad y bajo ventilación asistida, estables, con manejo con surfactante, sin malformaciones que comprometan la vida y que hallan sido hemocultivados y estén con manejo antibiótico. Este estudio se suspendió antes de completar la muestra debido a los efectos secundarios del medicamento(16). Los resultados

que reporta el estudio que no hay disminución en la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica y muerte en los pacientes con dexametasona, además de que presentaron mayor incidencia de persistencia del conducto arterioso que requirieron utilización de indometacina. Y se incrementó la incidencia de efectos secundarios consistentes en hiperglicemia con incremento en la utilización de insulina, además de incremento en la presentación de hemorragia y perforación intestinal y en la incidencia de hipertensión arterial y un ligero incremento en la presencia de leucomalacia periventricular en los ultrasonidos transfontanelares. El estudio reporta disminución en los días de ventilación asistida pero experimentaron pobre ganancia ponderal. Por lo que debido a las alta incidencia de complicaciones secundarias al esteroide no se recomienda el esquema temprano de dexametasona para disminución en la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica(17)

Otro estudio realizado por Carlo y Colaboradores(18) en el que se plantea que altas dosis de dexametasona podrían disminuir la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica aplicadas a pocas horas de vida de un paciente pretérmino y podría además disminuir los efectos secundarios del esteroide

Se aplicó en pacientes de 501 gr a 1000gr, bajo ventilación mecánica, menores de 12 horas de vida extrauterina. Se llevó a cabo en 13 centros en el período de 1998 a 1999, el esquema aplicado fue de dexametasona a dosis de 0.15mg /kg /día cada 12 horas por 3 días, 0.10mg / kg /día por 3 días cada 12 horas, 0.05 mg / kg / día por 2 días y 0.02 mg / kg / día por 2 días

Los resultados obtenidos es que no hay diferencia de riesgo relativo de muerte y Enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas de vida ni a los 28 días de vida extrauterina

Se reporta que hay disminución en el requerimiento de oxígeno, así como enfisema intersticial, aunque se reporta que no hay diferencia en la frecuencia de neumotórax, hemorragia pulmonar y Persistencia del conducto arterioso

Las complicaciones agudas fueron mayores, tales como, hipertensión, aunque sin diferencia en la presentación de hiperglicemia, El sangrado intestinal fue poco común, pero sí se reporta un incremento en la perforación intestinal sin evidencia previa de Enterocolitis necrotizante, acrecentándose en los pacientes en los que además se utilizó indometacina

Debido a éstos resultados éste esquema temprano con dosis menores no se recomienda para tratamiento de Displasia broncopulmonar debido a sus pocos beneficios y múltiples complicaciones (18)

APLICACIÓN DE ESTEROIDES EN ESQUEMA INTERMEDIO

Recientemente se ha dado la importancia de que los beneficios del esteroide podrían no ser mejores que los efectos adversos los cuáles son hipertensión, hiperglicemia, perforación intestinal y catabolismo extremo (anónimo 1991, Ng 1993)

De acuerdo a la descripción de un estudio multicéntrico realizado por Halliday reportado en 1998 en donde se incluyen seis estudios clínicos aleatorizados desde 1989 hasta 1998 en donde el objetivo es examinar los beneficios y efectos

adversos de el uso de corticosteroides postnatales en recién nacidos pretérminos de alto riesgo para desarrollar displasia broncopulmonar en diferentes esquemas y dosis así como tiempo de duración de la administración del medicamento pero todos administrados entre el 7º y el 14º día de vida extrauterina

El estudio mas antiguo reportado en éste metanálisis es el de Cummings en 1989 (19) en el que se estudiaron dos grupos de pacientes menores de 36 semanas con peso menor de 1401 gr al nacimiento sin extubarse, se utilizó dexametasona en un grupo por 42 días con dosis de 0.5 mg / kg / día por 3 días, y 0.3mg / kg / día los siguientes 3 días reduciéndose la dosis 10% cada 3 días hasta llegar a 0.1mg / kg / día en el día 34º. Hasta suspenderse y en el segundo grupo inicia con dosis de 0.5 mg / kg / día disminuyéndose 50% cada 3 días hasta llegar a la dosis 0.06 mg / kg / día en el 10º día en donde no se reportan los efectos colaterales en el estudio solamente que los del primer grupo fueron los que se extubaron más rápidamente

En 1993 en el estudio de Durand(6) se estudiaron 43 pacientes con peso entre 600 a 1500 gr con edad gestacional de 24 a 32 semanas, con falla para la extubación. Las dosis utilizadas de dexametasona fueron de 0.5mg / Kg / día por 3 días , 0.25 mg / kg / día por 3 días más y 0.10 mg / kg / día en el 7º día de tratamiento, con grupo control que recibió las mismas dosis de solución salina. Se reporta mejoría en la complianza y volumen tidal y menor tiempo de extubación así como menor incidencia de enfermedad pulmonar crónica, solamente reportan por escrito elevación transitoria en las cifras de tensión arterial e hiperglicemia en los pacientes que recibieron dexametasona

En 1995 en el estudio de Brozansky(5) se aplicó dexametasona en pacientes menores de 1501 gr con manejo ventilatorio al 7º día en dosis de 0.5mg / kg / dosis por 3 días en intervalo de 10 días hasta que no requirieran grandes concentraciones de oxígeno, o se lograra la extubación, o que rebasaran las 36 semanas. Se reporta un incremento en el índice en la sobrevivencia con oxígeno y disminución en la Enfermedad pulmonar crónica. Sin diferencia en la mortalidad ni estancia intrahospitalaria. Se requirió mayor aporte de insulina por hiperglicemia en el grupo que se utilizó dexametasona.

También en 1993 Kari(20) realizó un estudio de 41 niños con peso menor de 1501 gr al nacimiento con edad gestacional mayor de 23 semanas con dependencia ventilatoria en el 10º día. Se utilizaron dosis de dexametasona 0.5mg / kg / día por 7 días con control con solución salina. Es un estudio incompleto ya que solamente se completó el 25% del total de la muestra aún así reporta supresión transitoria de las concentraciones basales de cortisol y respuesta adrenal a la ACTH.

En 1998 Kovacs reporta(1) un estudio en pacientes menores de 30 semanas de gestación con peso menor de 1501 gr con dosis de dexametasona 0.25 mg / kg / día por 3 días continuando con budesonida inhalada hasta el día 18º de vida con grupo control con solución salina, se reporta mortalidad intrahospitalaria similar en ambos grupos, pero menor soporte ventilatorio y menores concentraciones de oxígeno en los pacientes del grupo caso, la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica fue similar en ambos grupos, no se reportan efectos colaterales.

Y el último también en 1998 Papile (21) realizó un estudio en dos grupos en el que el primero se aplicó dexametasona a la segunda semana de vida y en el segundo

grupo a las 4 semanas de vida, las dosis de dexametasona fueron 0.5 mg / kg / día por 5 días solamente en ambos grupos, el grupo de inicio a las 4 semanas fue el control. Se reporta con disminución en la mortalidad en el primer grupo así como disminución en las concentraciones de oxígeno.

En suma, el metanálisis reporta disminución en la incidencia de Enfermedad pulmonar crónica a los 28 días de vida y a las 36 semanas de vida así como disminución en la incidencia en la mortalidad, pero sin diferencia en el grupo de dexametasona y los controles tanto en riesgo de infección, neumotórax, retinopatía severa ni hemorragia intraventricular, pero sí un incremento en la incidencia de hiperglicemia e hipertensión arterial asociada al uso de esteroides, así como en la disminución en la ganancia ponderal y en el perímetro cefálico con relación al grupo control (19).

APLICACIÓN DE ESTEROIDES EN ESQUEMA TARDIO

Muchos pacientes que sobreviven en tres semanas de VEU con antecedentes de SDR o sin el puede desarrollar Enfermedad pulmonar crónica, y es debido a la persistencia del proceso inflamatorio en el pulmón. Se reporta en un estudio de metanálisis cuyo objetivo es determinar si el esquema tardío de esteroides es benéfico en el tratamiento de la EPC en los pretérminos.

Este estudio es la continuación de una revisión previa (Halliday 2000) y contiene los datos de un estudio aleatorizado en el que el objetivo principal fue examinar los beneficios relativos asociados con el tratamiento tardío (mayor de 3 semanas) de corticosteroides en pacientes pretérminos. Los pacientes que se incluyeron tuvieron Enfermedad Pulmonar Crónica dependientes o no del ventilador con o sin

cambios radiográficos de Displasia broncopulmonar Son 9 estudios incluidos en éste metánalisis el de Ariagno en 1984 con 34 pretérminos menores de 1501 gr de peso al nacimiento, sin extubación a las 3 semanas manejados con dexametasona parenteral Se aplicaron 2 esquemas dexametasona por 10 días 1mg/k/día por 4 días y 0.5 mg/kg/día por 6 o 7 días Y de 1mg/k/día por 3 días y 0.5mg/k/día por 4 días La complianza pulmonar se midió con un neumometro El de Avery en 1985 16 pacientes con peso al nacimiento menor de 1500gr, con diagnostico radiológico de SDR, incapacidad de poderlo extubar después de las 2 semanas y evidencia del radiológica de Displasia broncopulmonar estadio II o III Excluidos los de PCA, enfermedades Cardiacas congénitas, sepsis, neumonía y que recibieron lípidos al menos 24 horas previas y mayores de 6 semanas La dosis de dexametasona fue de 0.5 mg/k/día cada 12 horas por 3 días hasta 0.1mg/k/día El de Harkavy en 1989 con 21 pacientes dependientes de oxígeno y ventilador a los 30 días de VEU se aleatorizaron para recibir dexametasona o placebo La dosis de 0.5mg/k/día en dos o mas dosis Así como el de Kazzi en 1990 con 23 pretérminos con peso al nacer menor a 1500gr, diagnostico radiológico de Displasia broncopulmonar, dependientes del ventilador a la 3ª a 4ª semana, la dosis de dexametasona es 0.5mg/k/día por 3 días una sola dosis, posteriormente 0.4mg/k/día por 2 días y 0.25mg/k/día por 2 días Posteriormente recibieron hidrocortisona cada 6 horas iniciando 8mg/k/día con disminución del 50 % diario hasta llegar a 0.5mg/k/día se completaron 17 días de tratamiento En el de Novle-Jamenson en 1989 se incluyeron 18 pacientes mayores de 4 semanas de edad Los resultados de éste metanálisis se reportan como que no hay efecto en la mortalidad previo al egreso (RR 1.03,95% IC 0.71 , 1.50) En la Enfermedad

pulmonar crónica el estudio reportó el seguimiento de Enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas con un incremento significativo en el límite (RR 0.76 , 95% IC 0.58 , 1.00 RD -0.18 IC 95 % - 0.35, 0.01 , n=1 y 118 respectivamente

En la mortalidad o Enfermedad pulmonar crónica se reporta, usando las definiciones de las 36 semanas, que disminuye con los esteroides tardíos (RR 0.73 , IC95% 0.58 , 0.93 , RD -0.22 , IC 95 % - 0.38 , -0.07 , n=1 y 118)

Con respecto a la falla a la extubación ésta se disminuyó a los 7 días y a los 28 días pero no al 3er día En el requerimiento de esteroide tardío, ésta no se redujo No hubo incremento considerable en el riesgo de hiperglicemia, pero el riesgo de glucosuria fue mayor Se incrementó el riesgo de hipertensión

No hubo incremento en lo siguiente intolerancia a la alimentación, perforación intestinal y Enterocolitis necrotizante No se incrementaron los índices de infección, se incrementó la incidencia de retinopatía del prematuro severa En un estudio pequeño no hubo incremento significativo en la parálisis cerebral ni en el índice de mortalidad

No hubo incremento significativo en ceguera, hubo incremento en los índices de examen neurológico anormales Sin embargo no se incrementó la incidencia de daño neurológico moderado a severo, no hubo efectos significantes en la parálisis cerebral ni el índice de mortalidad

En pacientes con Enfermedad pulmonar crónica los corticosteroides incrementan la sobrevida y en algunos disminuyen la duración de la hospitalización pero por otro lado también los esteroides tienen otros efectos significantes como poca ganancia ponderal, pero parecen recuperarlo posterior a la terapia con esteroide, esto demostrado tanto en animales como en humanos Los estudios en animales

muestran anomalías en el crecimiento pulmonar. No reportan incremento al daño neurológico.

Las conclusiones de éste estudio son las siguientes. Los pacientes dependientes de ventilador y que tienen Enfermedad pulmonar crónica después de 3 semanas de edad requieren de un esquema de esteroide, debido a que el esteroide disminuye los requerimientos de oxígeno y dependencia ventilatoria, sin embargo presentan efectos colaterales agudos tales como hipertensión, hiperglicemia y de largo plazo como Retinopatía del prematuro severa y alteraciones en la exploración neurológica. De esta manera el esquema tardío de esteroide debe aplicarse en niños dependientes de ventilador en el que la dexametasona sea el único recurso para extubarlos, la dosis y duración debe disminuirse tan pronto como sea posible. Se requiere de estudios para examinar la menor dosis posible de corticosteroide, la hidrocortisona en dosis más fisiológica se debe comparar con dosis menores de dexametasona de pacientes dependientes del ventilador. Se debe estudiar con otros medicamentos como betametasona y metilprednisolona(13)

En otro estudio reportado por Kothadia(22) en el que se evaluó los cambios radiológicos de acuerdo a la aplicación de dexametasona, los cambios en opacidad difusa y homogénea en las RX de tórax referida por(23) Hyde y Henegan(24) como Enfermedad pulmonar crónica tipo I, y como tipo II cuando las principales anomalías en la RX de tórax son densidades irregulares, reticulación, cambios quísticos e hiperinflación(23). La finalidad de éste estudio es valorar la disminución del edema pulmonar con la dexametasona con un esquema

promovido por Cummins y colaboradores en dosis por 42 días que propone disminución en los días de manejo ventilatorio en menores de 1250 gr de peso. Los resultados reportan disminución en la ventilación asistida en los encontrados como Enfermedad pulmonar crónica de tipo I, mientras que los tipos II no se encontró diferencia. La conclusión es que la respuesta a la dexametasona influye en anomalías radiológicas predominantes. Su principal acción es sobre la tipo I que sobre la tipo II. Pero éste estudio concluye que la muestra no es la adecuada para recomendar el esquema (22)

APLICACION DE ESTEROIDES INHALADOS

De acuerdo al uso de esteroides inhalados, en éste caso beclometasona, se reporta un estudio realizado de 1998 a 1999 un análisis sistemático con estudios aleatorizados y controlados aplicados en las dos primeras semanas de vida en pacientes ventilados pretérminos con peso menor de 1500 gr, se incluyen 5 estudios en el que no hay significancia estadística en el efecto de los corticosteroides inhalados en la Enfermedad pulmonar crónica ni a los 28 días ni a las 36 semanas de edad gestacional corregida, tampoco hubo diferencia en la mortalidad per se ni combinada con displasia broncopulmonar, sólo se disminuyó la necesidad de esteroides sistémicos (con RR 0.78 IC 95% 0.62-0.99). No se reporta significancia estadística en eventos adversos en ambos grupos. El estudio concluye que no hay evidencia en los artículos revisados de que la administración temprana de esteroides inhalados en pretérminos bajo ventilación mecánica sea efectiva en la reducción en la incidencia de Displasia broncopulmonar(23)

promovido por Cummins y colaboradores en dosis por 42 días que propone disminución en los días de manejo ventilatorio en menores de 1250 gr de peso. Los resultados reportan disminución en la ventilación asistida en los encontrados como Enfermedad pulmonar crónica de tipo I, mientras que los tipos II no se encontró diferencia. La conclusión es que la respuesta a la dexametasona influye en anomalías radiológicas predominantes. Su principal acción es sobre la tipo I que sobre la tipo II. Pero éste estudio concluye que la muestra no es la adecuada para recomendar el esquema (22)

APLICACION DE ESTEROIDES INHALADOS

De acuerdo al uso de esteroides inhalados, en éste caso beclometasona, se reporta un estudio realizado de 1998 a 1999 un análisis sistemático con estudios aleatorizados y controlados aplicados en las dos primeras semanas de vida en pacientes ventilados pretérminos con peso menor de 1500 gr, se incluyen 5 estudios en el que no hay significancia estadística en el efecto de los corticosteroides inhalados en la Enfermedad pulmonar crónica ni a los 28 días ni a las 36 semanas de edad gestacional corregida, tampoco hubo diferencia en la mortalidad per se ni combinada con displasia broncopulmonar, sólo se disminuyó la necesidad de esteroides sistémicos (con RR 0.78 IC 95% 0.62-0.99). No se reporta significancia estadística en eventos adversos en ambos grupos. El estudio concluye que no hay evidencia en los artículos revisados de que la administración temprana de esteroides inhalados en pretérminos bajo ventilación mecánica sea efectiva en la reducción en la incidencia de Displasia broncopulmonar(23)

COMPARACIÓN DE ESTEROIDES INHALADOS CON SISTÉMICOS

En 1993, se reporta un estudio, publicado en el momento en que se creía que los esteroides sistémicos postnatales eran lo más benéfico y que no era necesario un grupo control en el que se compara la efectividad de los esquemas tempranos y tardíos del uso de dexametasona intravenosa con el uso de budesonida inhalada en el mismo tiempo de administración de los intravenosos. Es un estudio multicéntrico realizado por Halliday y colaboradores(24) cuyo objetivo principal es valorar cuál de éstos esquemas sería el más indicado para disminuir la Enfermedad pulmonar crónica en pacientes pretérminos que están bajo ventilación mecánica, se incluyeron 570 pacientes entre 1994 a 1998 y participaron 47 hospitales sin diferencia en las características tanto obstetricas como demográficas, y en el 93% de ellos se aplicó surfactante

El esquema utilizado de esteroides fueron 12 días de manejo con dosis de inicio de 0.5mg/kg/día con dosis reductivas hasta suspender y el mismo tiempo con budesonida inhalada 2 veces al día

Los resultados que se reportan en éste estudio es que el esquema temprano de dexametsona demostraron mejor evolución en la enfermedad pulmonar crónica comparada con el esquema tardío, lo ya demostrado anteriormente, y con la budesonida inhalada, sin embargo no tuvo significancia estadística en éste estudio. Lo que se reporta de la budesonida inhalada es que puede ser más segura su utilización con menores efectos secundarios, sin embargo no hay evidencia tan clara de que esto sea de mayor o menor efectividad (25)

EFFECTOS METABOLICOS COMO COMPLICACIONES DEL USO DE ESTEROIDES

La dexametasona pertenece a la clase de corticosteroides que lleva a catabolismo y producen hipermetabolismo, causan lipólisis y proteólisis, lo que lleva a un incremento en la concentración plasmática de los aminoácidos principalmente la alanina y glutamina, se ha visto que la fenilalanina y la tirosina no incrementan(26) Se demuestra que disminuye la velocidad de crecimiento compatible con el alto efecto catabólico, así como el crecimiento del cerebro, pero afortunadamente éste es recuperable En base a esto los efectos del corticosteroide en el metabolismo de las proteínas ha sido solamente estudiado en ratas y en adultos humanos, y muy poco en pacientes pretérminos La complejidad de la respuesta metabólica a los esteroides resulta una explicación difícil pero sí demuestra que secundario a los efectos del incremento en el metabolismo de los aminoácidos se interrumpe el crecimiento, tanto del tejido nervioso, que es el más difícil de recuperar, como en el tejido pulmonar y el resto de los tejidos

EFFECTOS DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los índices de sobrevivencia para los pacientes prematuros van mejorando, y de ellos los nacidos a las 24 semanas de gestación tienen al momento más del 50 % de oportunidad de sobrevivencia (27) Sin embargo, la mayoría de los pacientes muy prematuros experimentan desarrollo neurológico normal A pesar de ello, aproximadamente el 30 % de sobrevivientes tienen inhabilidades neurológicas y la

EFFECTOS METABOLICOS COMO COMPLICACIONES DEL USO DE ESTEROIDES

La dexametasona pertenece a la clase de corticosteroides que lleva a catabolismo y producen hipermetabolismo, causan lipólisis y proteólisis, lo que lleva a un incremento en la concentración plasmática de los aminoácidos principalmente la alanina y glutamina, se ha visto que la fenilalanina y la tirosina no incrementan(26) Se demuestra que disminuye la velocidad de crecimiento compatible con el alto efecto catabólico, así como el crecimiento del cerebro, pero afortunadamente éste es recuperable En base a esto los efectos del corticosteroide en el metabolismo de las proteínas ha sido solamente estudiado en ratas y en adultos humanos, y muy poco en pacientes pretérminos La complejidad de la respuesta metabólica a los esteroides resulta una explicación difícil pero sí demuestra que secundario a los efectos del incremento en el metabolismo de los aminoácidos se interrumpe el crecimiento, tanto del tejido nervioso, que es el más difícil de recuperar, como en el tejido pulmonar y el resto de los tejidos

EFFECTOS DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los índices de sobrevivencia para los pacientes prematuros van mejorando, y de ellos los nacidos a las 24 semanas de gestación tienen al momento más del 50 % de oportunidad de sobrevivencia (27) Sin embargo, la mayoría de los pacientes muy prematuros experimentan desarrollo neurológico normal A pesar de ello, aproximadamente el 30 % de sobrevivientes tienen inhabilidades neurológicas y la

mitad de ellas son severas, que incluyen parálisis cerebral y retraso en el desarrollo global (28)

Hasta 1999, se reportaban 11 estudios en los que se utiliza dexametasona postnatal para mejoría ventilatoria en pacientes pretérminos, sin embargo solamente son 2 estudios los que reportan el seguimiento del desarrollo neurológico en éste tipo de pacientes, El primero, el de O'shea y colaboradores (29) confirmaron las observaciones de Yeh y colaboradores(30) mostrando que la mayoría de los pacientes manejados con esquemas de esteroides presentan parálisis cerebral (25%) y reportes de exámenes neurológicos anormales (45%)

El segundo, de Shinwell(31) y colaboradores reportan de un estudio aleatorizado y controlado realizado en Israel utilizando un esquema de tres días de dexametasona iniciado a las 12 horas de vida del paciente reportan una incidencia de parálisis cerebral mucho más alta en éstos pacientes (49% Vs 15% en los que no se aplicó el medicamento) así como desarrollo neurológico muy bajo a los 2 a 6 años de edad en éste mismo grupo Esto nos indica que de 3 a 4 niños tratados con esteroides uno podría experimentar desarrollo neurológico anormal

Otro estudio reciente reporta un incremento significativo en la incidencia de la leucomalacia periventricular en los neonatos tratados con esteroides (32)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS -ADRENAL

Los pacientes pretérminos desarrollan inmadurez en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por una elevación en los precursores del cortisol, cortisol plasmático

mitad de ellas son severas, que incluyen parálisis cerebral y retraso en el desarrollo global (28)

Hasta 1999, se reportaban 11 estudios en los que se utiliza dexametasona postnatal para mejoría ventilatoria en pacientes pretérminos, sin embargo solamente son 2 estudios los que reportan el seguimiento del desarrollo neurológico en éste tipo de pacientes, El primero, el de O'shea y colaboradores (29) confirmaron las observaciones de Yeh y colaboradores(30) mostrando que la mayoría de los pacientes manejados con esquemas de esteroides presentan parálisis cerebral (25%) y reportes de exámenes neurológicos anormales (45%)

El segundo, de Shinwell(31) y colaboradores reportan de un estudio aleatorizado y controlado realizado en Israel utilizando un esquema de tres días de dexametasona iniciado a las 12 horas de vida del paciente reportan una incidencia de parálisis cerebral mucho más alta en éstos pacientes (49% Vs 15% en los que no se aplicó el medicamento) así como desarrollo neurológico muy bajo a los 2 a 6 años de edad en éste mismo grupo Esto nos indica que de 3 a 4 niños tratados con esteroides uno podría experimentar desarrollo neurológico anormal

Otro estudio reciente reporta un incremento significativo en la incidencia de la leucomalacia periventricular en los neonatos tratados con esteroides (32)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN EL EJE HIPOTALAMO – HIPOFISIS -ADRENAL

Los pacientes pretérminos desarrollan inmadurez en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por una elevación en los precursores del cortisol, cortisol plasmático

disminuido y disminución en la respuesta a la ACTH(33) Se propone que la inhabilidad para secretar adecuadamente niveles de cortisol en respuesta al stress de la enfermedad contribuye a la vulnerabilidad de los pacientes pretérminos al daño inflamatorio pulmonar La administración de corticosteroides a pacientes ventilados muestran disminución en los marcadores de inflamación en los aspirados bronquiales(34)

El cortisol plasmático se encuentra en valores mas bajos en las etapas mas tempranas de la vida en edad gestacional de 24-25 semanas, y se incrementan después del nacimiento, los niveles máximos se encuentran a las 24 horas de vida Los niveles disminuyen gradualmente de 14 a 28 días, no se asocian con edad gestacional y contribuye muy pobremente a incrementar el riesgo de Enfermedad pulmonar crónica

Se reporta un estudio cuya hipótesis es que algunos pretérminos desarrollan inmadurez en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal reflejado en niveles séricos de cortisol que se asocian a enfermedades severas en la primera semana de vida (35), se tomaron muestras a 314 pacientes pretérmino con riesgo de enfermedades severas y con probabilidades de Enfermedad pulmonar crónica o muerte a las 36 semanas de edad gestacional. Los pacientes tuvieron edades gestacionales entre 24 y 32 semanas de gestación, se excluyeron los que presentaron sangrado, infecciones como corioamniotitis, hipertensión o enfermedades que comprometieran la vida del paciente No se excluyeron los que tuvieron antecedentes de ruptura prematura de membranas en la madre, diabetes o embarazo múltiple Se administró TRH a la madre previo al nacimiento al

momento de administrarse esteroide prenatal, fuera dexametasona o betametasona

El estudio incluyó a 1123 neonatos en 13 instituciones de salud entre 1992 y 1996
La cortisona está presente en niveles séricos apreciables al nacimiento, sin embargo disminuyen rápidamente posterior al nacimiento en pacientes menores de 32 semanas de gestación

El incremento en los niveles séricos de cortisol en el primer día demuestra que los pacientes prematuros tienen el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal funcional y que responde al stress del nacimiento y / o a enfermedades respiratorias.(35)

Las atenciones de cuidados intensivos en el que incluyen asistencia ventilatoria que es un tratamiento que lo puede llevar a daño pulmonar agudo seguido por Enfermedad pulmonar crónica y problemas respiratorios frecuentes en más de un tercio de los sobrevivientes

Hasta hace 2 años la situación ha empezado a cambiar , se reportan 8 estudios con seguimiento neurológico de pacientes que se les aplicaron esteroides (11-18)
El Multicenter Canadian Neonatal Network ha recolectado datos de 1085 niños con peso menor de 1000gr sobrevivientes a los 28 días ; por edad , 415(38%) de ellos recibieron esteroides postnatales y han estado mejor que los que recibieron esteroides posterior a los 28 días.

Se reporta un estudio en pacientes en los que se utilizó dexametasona para prevención de Enfermedad pulmonar crónica, de 1994 a 1996, en los que se midieron niveles de ACTH y cortisol previo al inicio del manejo, durante el manejo

(en la semana número 3) y posterior al manejo (7ª semana) No reportan observaciones en relación a la temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, saturaciones de oxígeno, presión sanguínea o alteraciones en los gases sanguíneos (35)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA GANANCIA PONDERAL

Con los métodos tan sofisticados de las unidades de cuidados intensivos la sobrevivencia de los pretérminos de muy bajo peso al nacer ha ido en incremento La dexametasona es 26 veces más potente que la hidrocortisona, sin embargo, los efectos colaterales a corto y largo plazo son evidentes

Entre los agudos se encuentran la poca ganancia ponderal durante el tratamiento y es debido que la aclaramiento metabólico de la dexametasona a dosis suprafisiológicas es tan lento que hace que haya mayor tiempo de exposición a la droga (36)

El crecimiento normal durante el primer año de vida es muy rápido, más del doble del peso al nacimiento, e incrementa el 50% de la talla La velocidad de crecimiento es mayor en los primeros 2 meses de vida, equivalente aproximadamente a 30 cm por año Por lo que es posible que el uso de dexametasona en el periodo neonatal disminuya el crecimiento lineal actuando en éste tiempo de velocidad y crecimiento tan importante El mecanismo metabólico es aún desconocido Se reporta un estudio de Alyson Skinner(36) de pacientes de 26 semanas al nacimiento, con peso mínimo de 882gr y con 20 días de vida extrauterina en los que el objetivo era la medición de el crecimiento físico de los pacientes que recibieron dexametasona, los resultados reportan poca

(en la semana número 3) y posterior al manejo (7ª semana) No reportan observaciones en relación a la temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, saturaciones de oxígeno, presión sanguínea o alteraciones en los gases sanguíneos (35)

EFFECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LA GANANCIA PONDERAL

Con los métodos tan sofisticados de las unidades de cuidados intensivos la sobrevivencia de los pretérminos de muy bajo peso al nacer ha ido en incremento La dexametasona es 26 veces más potente que la hidrocortisona, sin embargo, los efectos colaterales a corto y largo plazo son evidentes

Entre los agudos se encuentran la poca ganancia ponderal durante el tratamiento y es debido que la aclaración metabólico de la dexametasona a dosis suprafisiológicas es tan lento que hace que haya mayor tiempo de exposición a la droga (36)

El crecimiento normal durante el primer año de vida es muy rápido, más del doble del peso al nacimiento, e incrementa el 50% de la talla La velocidad de crecimiento es mayor en los primeros 2 meses de vida, equivalente aproximadamente a 30 cm por año Por lo que es posible que el uso de dexametasona en el periodo neonatal disminuya el crecimiento lineal actuando en éste tiempo de velocidad y crecimiento tan importante El mecanismo metabólico es aún desconocido Se reporta un estudio de Alyson Skinner(36) de pacientes de 26 semanas al nacimiento, con peso mínimo de 882gr y con 20 días de vida extrauterina en los que el objetivo era la medición de el crecimiento físico de los pacientes que recibieron dexametasona, los resultados reportan poca

ganancia ponderal en la primera y segunda semana de utilizada la dexametasona, pero mejoró en la tercera y cuarta semana

También se reporta disminución en el perímetro cefálico durante la primer semana de manejo con dexametasona, su forma de actuar aún no es bien conocido

Se midieron niveles de ACTH y cortisol previo al inicio del manejo, durante el manejo (en la semana número 3) y posterior al manejo (7ª semana) No reportan observaciones en relación a la temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, saturaciones de oxígeno, presión sanguínea o alteraciones en los gases sanguíneos

Los resultados reportan que el eje hipófisis-adrenal es funcionalmente maduro en edades tempranas La máxima supresión del eje es a la tercera semana de manejo con dexametasona, recuperándose al mes de haberse suspendido el esteroide El estudio concluye que la dexametasona induce una severa supresión del eje hipófisis-adrenales inmediatamente después del inicio del manejo con recuperación total a la cuarta semana de haberse suspendido

EFEECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN HEMATOLOGIA

Se reporta otro estudio en el que se muestra la acción de la dexametasona en la población celular de linfocitos periféricos y sus subpoblaciones Se tomaron muestras al 3º y 10º día del manejo y a las 2 semanas de haberse suspendido el manejo reportándose que los linfocitos periféricos sufrieron disminución importante así como al 10º día comparado con los valores previos y posteriores al manejo El número total de células T fue menor al 10º día de manejo y de la misma manera las células CD4 y CD8 y su relación persistiendo aún 2 semanas posterior al

ganancia ponderal en la primera y segunda semana de utilizada la dexametasona, pero mejoró en la tercera y cuarta semana

También se reporta disminución en el perímetro cefálico durante la primer semana de manejo con dexametasona, su forma de actuar aún no es bien conocido

Se midieron niveles de ACTH y cortisol previo al inicio del manejo, durante el manejo (en la semana número 3) y posterior al manejo (7ª semana) No reportan observaciones en relación a la temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, saturaciones de oxígeno, presión sanguínea o alteraciones en los gases sanguíneos

Los resultados reportan que el eje hipófisis-adrenal es funcionalmente maduro en edades tempranas La máxima supresión del eje es a la tercera semana de manejo con dexametasona, recuperándose al mes de haberse suspendido el esteroide El estudio concluye que la dexametasona induce una severa supresión del eje hipófisis-adrenales inmediatamente después del inicio del manejo con recuperación total a la cuarta semana de haberse suspendido

EFEECTO DE LOS CORTICOSTEROIDES EN HEMATOLOGIA

Se reporta otro estudio en el que se muestra la acción de la dexametasona en la población celular de linfocitos periféricos y sus subpoblaciones Se tomaron muestras al 3º y 10º día del manejo y a las 2 semanas de haberse suspendido el manejo reportándose que los linfocitos periféricos sufrieron disminución importante así como al 10º día comparado con los valores previos y posteriores al manejo El número total de células T fue menor al 10º día de manejo y de la misma manera las células CD4 y CD8 y su relación persistiendo aún 2 semanas posterior al

manejo, en contraste el número absoluto de células B incrementó transitoriamente y las células CD8 no se afectaron. Esta alteración en las subpoblaciones de linfocitos podría ser auxiliar en el efecto antiinflamatorio de la dexametasona en el tratamiento de la Displasia broncopulmonar. La disminución de las células CD4 puede incrementar la susceptibilidad de los niños a la infección (38).

Entonces, al finalizar ésta revisión podemos preguntarnos ¿cuál debe ser la indicación de las dosis farmacológicas de esteroides sistémicos en pacientes prematuros dependientes del ventilador? Se requiere que solamente en pacientes con alto riesgo de muerte debido a la severidad de la Enfermedad pulmonar crónica y que debe basarse en estudios aleatorizados controlados y que debe aplicarse posterior a que se haya discutido con los padres el riesgo potencial de la terapia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 -Kovács, Davis GM, Faucher D, Papageorgiu A Efficacy of sequential systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic disease of prematurity *Acta Paediatric* 87 792-8 1998 pp 792-797
- 2 - Zimmerman, Jerry, MD, Farrel, Phillip, MD *Advances and Issues in Bronchopulmonary Dysplasia Current Problems in Pediatrics* Mayo-Junio 1994 pp 159-168
- 3 - Barrington, Keith , MBChB, Neil, Finer, MD *Treatment of Bronchopulmonary dysplasia Clinics in Perinatology, Vol 25 Número 1, Marzo 1998*
- 4 - Ohlsson, Shah, Halliday, Dunn, MS *Early administration corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates The Cochrane database of Systematic Reviews Copyright 2001 Volume issue 2 ,2001*
- 5 -Brozansky, Beverly,MD , Jones, Judith , Gilmour, Carol *Effect of pulse dexamethasone therapy of incidence and severity of chronic disease en the Very low birth weight infant The Journal of Pediatrics. May 1995 pp 769-775*
- 6 -Durand, Manuel,MD, Smeeta Sardesai, MD, McEvoy Cindy, MD *Effects of early therapy on pulmonary mechanics and chronic disease in very low birth Weight infants A randomized, Controlled trial Pediatrics Vol 95-4 april 1995. pp 584-590*
- 7 - Horbard, JD, Wright EC, Onstand L, et al *Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy an observational study of neonates weighing 601 a 1300 grams at birth Pediatrics 1993, 92 191-196*

- 8 - Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, et al Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome. a double-blind, controlled study *Journal of pediatrics* 1990, 117 273-282
- 9 - Collaborative Dexamethasone Trial group Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease an international placebo-controlled trial *Pediatrics* 1991, 88 421-427
- 10 - Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia *Pediatrics* 1985, 75 106-111
- 11 - Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with Bronchopulmonary dysplasia *Lancet* 1983, 1356-1358
- 12 - Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdry PK, Grylack JL Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator and oxygen-dependent infants a controlled trial *Journal of Pediatrics* 1989; 115 979-983
- 13 - Halliday, HL, Ehrenkranz RA Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants *The Cochrane Library*, Copyright 2001, The Cochrane collaboration , Volume Issue 2, 2201
- 14 - Furman, L, Hack M, Watts C, et al Twenty-month outcome in ventilator-dependent, very low birth weight infants born during the early years of dexamethasone therapy *Journal of Pediatrics* 1995, 126 434-440
- 15 - Collaborative dexamethasone Trial Group Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease an international placebo-controlled trial *Pediatrics* 1991, 88 421-427

16 - Halliday, HL, Ehrenkranz RA Early postnatal (>96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants Cochrane database of Systematic Reviews 2000 CD 001146

17 - The Vermont Oxford Network Steroid Study Group Early postnatal Dexamethasone Therapy for the prevention of Chronic Lung Disease Pediatrics Vol 108 No 3 September 2001 pp 741-748

18 - Stark, Ann, Carlo, Waldemar et al Adverse Effects of Early Dexamethasone Treatment in Extremely-Low-Birth-Weight infants The New England Journal of Medicine Vol 344 (2), January 11, 2001 pp 95-101

19 - Halliday, HL, MD Ehrenkranz RA, Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants The Cochrane Library- 1999 issues.

20 - Kari MA, Heinonen K, Ikonen RS, et al Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for Bronchopulmonary Dysplasia Archives of Disease in Childhood 1993 68 566-569

21 - Papile Lu Ann, MD, Tyson Jon, E, Stoll Barbara, MD, Wright Linda, MD A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants

22 - Kothandiam, Jamanadas, MD, O'shea, Michael Et al Response to dexamethasone in ventilated preterm infants effect of radiographic subtype of chronic lung disease American Journal of Perinatology Vol 13 No 6 August 1996 pp 377-381

23 - Hyde I, English E RE, Williams JD The changing pattern of chronic lung disease of prematurity Arch disease Child 1989 64 448-451

- 24 - Halliday, HL, MD , Patterson Chris, PhD, et al A Multicenter, Randomized Open Study of Early Corticosteroid Treatment in Preterm Infants With Respiratory Illness Comparison of Early and Late Treatment and of Dexamethasone and Inhaled Budesonide *Pediatrics* Vol 107 No 2 February 2001, pp 232-240
- 25 - Heneghan MA, Sosulsky R, Baquero JM Persistent pulmonary abnormalities in newborns The changing picture of bronchopulmonary dysplasia *Pediatrics Radiology* 1986,16 180-184
- 26 - Tsai, F-J, Tsai C-H, Wu, S-F, et al Catabolic effect in premature infants with early dexamethasone treatment *Acta Paediatrica* 85 1487-90 1996 pp1487-1490
- 27 - Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela M-L, et al A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997 *Pediatrics* 2001, 107 (1) E2
- 28 - Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weights infants in the National Institute on Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994 *Pediatrics* 2000; 105 (6) 1212-1226
- 29 - O'shea T, Khotadia J, et al Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants. Outcome of study participants at 1-year adjusted age *Pediatrics* 1999,80 F159
- 30 - Yeh, TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, et al Early dexamethasone therapy in preterm infants a follow-up study *Pediatrics* 1998, 101 E71-E78

- 31 - Shinwell ES, Karplus M, Zamora E, et al Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress síndrome Arch Disease Child fetal Neonatal Ed 1996, 74 F 33-7
- 32 - Merz U, Peschengs T, Kusenbach G, et al Early versus dexamethasone therapy in preterm infants at risk for chronic lung disease a randomized pilot study Eur J Pediatric 1999, 158 318-322
- 33 - Lee MM, Rjagopalan L, Berg Gj, Moshang T Serum adrenal steroid pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia Pediatric Pulmonol 1995, 19 371-378
- 34 - Halliday, HL, MD Clinical trials of postnatal corticosteroids inhaled and systemic Biol Neonate, 1999,76 (suppl 1) 29-40
- 35 - Banks, Beverly A, MD , Stouffer, Nicole, et al Association of plasma cortisol and Chronic Lung Disease in Preterm Infants Pediatrics Volumen 107 (3) March 2001 pp 494-498
- 36 - Pak C, NG, Gary W K Wong, Christopher W K Lam, et al Pituitary-Adrenal Supression and Recovery in Preterm Very Low Birth Weight Infants after Dexamethasone Treatment for Bronchopulmonar Dysplasia Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Volumen 82, No 8, 1997 pp2429-2432
- 37 - Alyson M Skinner, MD, M R C P Malcom Battin Growth and growth factors in premature infants receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia American Journal of Perinatology Vol 14 No 9, october 1997 pp 539-545
- 38 - Panimi PS, Birnkrant DJ, Rao LV, Díaz G, et al Effect of Dexamethasone on lymphocyte subpopulations in premature infants with bronchopulmonary dysplasia Journal of Perinatology 199 July-august, 19 (5) 347-351