

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

**ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LOS EFECTOS  
DEL USO DE DEXAMETASONA POSNATAL EN EL  
CRECIMIENTO Y NEURODESARROLLO A LOS DOS  
AÑOS DE VIDA EN RECIEN NACIDOS CON PESO  
MUY BAJO AL NACER (<1,500 g)**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN:  
**NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DR. RAÚL FRANCISCO TREJO VELASCO

PROFESOR TITULAR

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA

TUTOR:

DR. RENÉ HUMBERTO BARRERA REYES

MÉXICO DF



- 2004



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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE LOS EFECTOS DEL USO DE DEXAMETASONA POSNATAL EN EL CRECIMIENTO Y NEURODESARROLLO A LOS DOS AÑOS DE VIDA EN RECIEN NACIDOS CON PESO MUY BAJO AL NACER (<1,500 g)

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



SUBDIVISIÓN DE ENSEÑANZA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

DR. RENÉ HUMBERTO BARRERA REYES  
DIRECTOR DE TESIS

# ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	15
MATERIAL Y METODOS	16
2.1. Diseño	18
2.2. Universo	18
2.3. Muestra	18
2.4. Criterios de inclusión	18
2.5. Criterios de exclusión	18
2.6. Criterios de eliminación	18
2.7. Variables de estudio	19
2.8. Análisis estadístico	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
ANEXOS	28

## RESUMEN

**Introducción.** En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Instituto Nacional de Perinatología en los años 1999-2000, se aplicó cuando menos una dosis de dexametasona a 36 recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento. El objetivo de este estudio es determinar los efectos del uso de dexametasona posnatal en el crecimiento y neurodesarrollo en estos pacientes a los 2 años de vida.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y analítico. Se incluyeron pacientes menores de 1,500 g hospitalizados en la UCIN bajo ventilación mecánica asistida entre los años 1999-2000. Se consideró alteración en el neurodesarrollo mediante las valoraciones Vojta, Bayley, exploración neurológica de la Clínica Mayo, valoración oftalmológica, audición, lenguaje y resultados de estudios neurofisiológicos. Para el crecimiento se consideraron peso, talla y perímetro cefálico. Se realizó análisis de regresión logística, incluyendo factores de riesgo adicionales como asfixia, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, neuroinfección e hiperbilirrubinemia.

**Resultados.** Se encontró alteraciones en: peso, talla, perímetro cefálico, valoración de Vojta, exploración neurológica de la Clínica Mayo, audición, lenguaje y valoración oftalmológica. En los resultados de regresión logística, no se encontró relación estadísticamente significativa para presentar Parálisis Cerebral Infantil ni alteración en el neurodesarrollo ( $P > 0.05$ ).

**Conclusiones.** El uso de dexametasona en la UCIN se realiza en apego a las normas internacionales. Aunque existen resultados positivos para alteración en el neurodesarrollo y crecimiento, estos no se confirman en el estudio de regresión logística. Es necesario realizar estudios controlados, prospectivos, aleatorizados y a doble ciego para establecer el efecto de los esteroides en el crecimiento y neurodesarrollo.

**Palabras clave.** Neurodesarrollo, crecimiento, esteroides, recién nacido de peso muy bajo.

## INTRODUCCIÓN

Con el incremento en la supervivencia de recién nacidos pretérminos, la enfermedad pulmonar crónica es la principal causa de alteración respiratoria en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La enfermedad pulmonar crónica es la causa más frecuente de reingreso a los hospitales, infecciones respiratorias y muerte. Dentro de las alternativas terapéuticas para esta enfermedad se encuentra el tratamiento con esteroides<sup>1</sup>.

La primera publicación sobre el uso de esteroides, específicamente cortisona, para el tratamiento de recién nacidos prematuros con enfermedad respiratoria fue en 1956, a partir de entonces se han hecho evaluaciones sobre riesgo–beneficio de esta terapéutica. El primer estudio aleatorizado del uso posnatal de esteroides en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria fue publicado en 1972 por Baden y colaboradores<sup>2</sup>; se administró hidrocortisona en las primeras 24 horas de vida para estimular la síntesis de surfactante, sin embargo no se encontraron beneficios clínicos. Durante el seguimiento de estos pacientes, se encontró un incremento de hemorragia intraventricular severa y problemas neurológicos<sup>3</sup>.

En la década de 1980, se utilizó dexametasona (0.5 mg/kg/día) para el tratamiento de neonatos dependientes de ventilador con enfermedad pulmonar crónica. Se demostró una mejoría en la función pulmonar, seguida de una extubación temprana, pero no incrementó la supervivencia. En estos estudios se reportaron efectos adversos atribuidos a la dexametasona. En la década de 1990, se continua el uso de dexametasona para la extubación exitosa y para tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica; se inician además estudios de seguimiento del desarrollo neurológico, y se reportan alteraciones<sup>1</sup>.

Régimen de esteroides. El esteroide usado en la mayoría de los estudios neonatales en los últimos 20 años ha sido la dexametasona. Generalmente se ha utilizado con dosis de reducción, iniciando a 0.5 mg/kg/día, con disminución de la dosis cada 3 días (Esquema de Halliday). Pocos estudios han revisado el efecto de la dosis y duración del tratamiento<sup>1</sup>.

Dosis. En dos estudios han comparado diferentes dosis de dexametasona en recién nacidos dependientes de ventilador antes de las 2 semanas de vida. Un estudio comparó dosis de dexametasona de 0.2 y 0.4 mg/kg/día en la primera semana de vida, otro estudio comparó dosis de 0.2 y 0.5 mg/kg/día. No hubo diferencias en la medición de la función respiratoria en ambos estudios con dosis altas o bajas. Stark y cols. en el 2001, encontraron que con el uso de dexametasona a 7 días de vida (dosis baja de 0.15 mg/kg/día) por 3 días, se asoció con un incremento del riesgo de perforación intestinal y disminución de la

ganancia de peso, sin evidencia de efectos sobre la mortalidad ni enfermedad pulmonar crónica, además se reportó alteraciones en el neurodesarrollo<sup>1</sup>.

Duración del tratamiento. La duración del uso de esteroides posnatales difiere entre los estudios, en una de las revisiones se reporta un rango de 1 a 42 días. Hay 2 estudios que compararon la duración del tratamiento con dexametasona: el primero 1 y 42 días, el segundo 7 y 42 días. En el primer estudio se reporta en los pacientes con esquema largo una disminución en los días de ventilación mecánica, menor requerimiento de oxígeno y menor reingreso a hospital posterior al egreso, se reporta además una mejoría en el desarrollo mental, sin embargo en este estudio solo se incluyeron 12 pacientes por cada grupo. En el segundo estudio, los pacientes que recibieron el esquema corto de dexametasona, presentaron una disminución en la presencia de hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y supresión suprarrenal, pero no disminuyeron las necesidades de oxígeno suplementario<sup>1</sup>.

Esquema temprano contra tardío. Papil y cols.<sup>4</sup> publicaron los resultados de un estudio multicéntrico donde se analizaron los efectos de la terapia a 14 días con dexametasona (dosis inicial 05 mg/kg/día), iniciando a las 2 o 4 semanas de vida. Ambos grupos demostraron una disminución en la ganancia de peso y del crecimiento del perímetro cefálico durante el periodo de tratamiento; se reportó un incremento del riesgo de bacteremia e hiperglucemia, pero no hubo diferencia en los requerimientos de ventilación mecánica ni la incidencia de enfermedad pulmonar crónica. Se concluye que hay un incremento del riesgo en el grupo moderadamente temprano, sin un mayor beneficio<sup>1</sup>.

#### Efectos de los esteroides sobre el crecimiento

La dexametasona disminuye la ganancia de peso corporal en proporción a la administración de esteroides. Se ha demostrado que en los recién nacidos prematuros tratados con esteroides hay una disminución de la ganancia ponderal y del crecimiento del perímetro cefálico en relación a los grupos control. El efecto negativo sobre el crecimiento se considera multifactorial. Hay disminución de DNA y de síntesis proteica, además se disminuye la acción de hormonas anabólicas como la hormona del crecimiento, insulina e IGF-I<sup>1</sup>.

El ritmo más rápido de crecimiento y desarrollo corporal es en el periodo intrauterino y durante el primer año de vida. Cualquier interferencia en este periodo conlleva el riesgo de complicaciones persistentes<sup>5</sup>. Skinner y cols.<sup>6</sup> estudiaron a 10 niños con una edad gestacional mediana de 26 semanas con ventilación mecánica y sometidos a un tratamiento con dosis decrecientes de dexametasona. Durante el tratamiento y 3 semanas después de su interrupción se registraron semanalmente datos de la exploración física (aumento de peso, perímetro cefálico y velocidad de crecimiento lineal). Se observó un aumento de

peso significativamente menor durante el tratamiento (13.2 g/día frente a 30 g/día,  $p < 0.01$ ), disminución del crecimiento medio en longitud con los esteroides (0.7 cm/semana frente 1,1 cm/semana,  $p < 0.01$ ), menor crecimiento del perímetro cefálico (0.7 cm/semana frente 1.0 cm/semana,  $p < 0.01$ ). Estas alteraciones coincidieron con una menor ingesta proteica y calórica. Sin embargo, el tratamiento con dexametasona mantuvo su importancia cuando se tenían en cuenta dichas ingesta mediante un análisis de regresión múltiple.

Aún los estudios con un tratamiento más corto y con dosis menores de dexametasona han confirmado el menor aumento de peso y de crecimiento del perímetro cefálico con el tratamiento con esteroides, lo que sugiere que tiene un efecto real sobre dichos parámetros. No está claro si tras la interrupción del tratamiento se puede recuperar el tiempo perdido para el crecimiento, hay indicios de que la discrepancia del crecimiento se mantiene hasta por 20 meses. La velocidad de crecimiento de la cabeza es aún más preocupante, ya que puede ir seguida de un desarrollo neurológico insuficiente<sup>5</sup>.

La dexametasona disminuye el depósito mineral óseo. Los esteroides afectan la homeostasis del calcio y fósforo, disminuyendo su retención en el organismo<sup>5</sup>. Los esteroides en el metabolismo de las proteínas incrementan su catabolismo, conservando la velocidad de síntesis proteica, mediante la degradación de las proteínas del músculo estriado; esto se ha demostrado en recién nacidos prematuros, mediante el incremento de 3-metilhistidina que un producto de la degradación de la actina. Es probable que una degradación acelerada de las proteínas en los recién nacidos sometidos a esteroides exógenos pueda proporcionar un sustrato energético para la gluconeogénesis y producción de ATP<sup>5</sup>.

Leitch y col.<sup>7</sup> utilizaron un diseño transversal para examinar el efecto de la dexametasona sobre el gasto de energía en niños con peso bajo al nacer sometidos a ventilación mecánica. Se utilizó un método de agua doblemente marcada, mediante valoración de toda el agua corporal, para limitar un posible error metodológico. No se encontró diferencia significativa alguna en cuanto al gasto o ingesta de energía disponible durante el tratamiento con dexametasona en comparación con el placebo. Pese a que el gasto energético era similar, el aumento de peso y el perímetro cefálico disminuían con los esteroides. Estos datos indican que la dexametasona afecta a la composición corporal; el mayor contenido energético del tejido recientemente adquirido sugiere una mayor producción de grasa que de proteínas. El menor gasto de energía asociada con la mejoría de las funciones pulmonares podría enmascarar el mayor gasto energético inducido por los esteroides.

A nivel de lípidos, los esteroides pueden causar hipertrigliceridemia al promover la síntesis en novo de ácidos grasos en el hígado, aumentada por la hiperinsulinemia inducida por ellos mismos. La enzima que limita la síntesis de los ácidos grasos,

es decir, la acetil-CoA carboxilasa, es regulada por los esteroides y la insulina, generando entonces una intolerancia a los lípidos<sup>5</sup>.

Efectos de los esteroides en el sistema nervioso central.

Los efectos neurotóxicos de los esteroides en los recién nacidos se han demostrado desde 1968, además de la disminución del crecimiento cerebral. Los esteroides pueden tener efectos tóxicos directo sobre las neuronas e indirectamente sobre los factores de crecimiento, las neuronas son las más susceptibles ante el estrés y sensibles para tener daño en la mielinización. En modelos animales, se ha demostrado disminución del 10% de la masa cerebral<sup>1</sup>. El periodo crítico de estrés en el desarrollo neuronal se presenta en los primeros 14 días de vida, donde los esteroides afectan principalmente los oligodendrocitos del hipocampo ya que tiene alta densidad de receptores para esteroides, por lo cual el daño es proporcional a la dosis de esteroides. Se ha postulado que los esteroides causan alteraciones en la migración neuronal durante el desarrollo cerebral, posiblemente por la reducción de la producción radial de la glía; esto conlleva a displasia cortical. La dexametasona reduce la expresión del factor de crecimiento nervioso, lo cual traduce a una falla en el crecimiento y maduración de las neuronas. Además los esteroides reducen la mielinización neuronal<sup>8</sup>.

Los esteroides tienen un efecto nocivo en el sistema nervioso central, incluyendo malformaciones, disminución del contenido de DNA cerebral y leucomalacia periventricular<sup>9</sup>. En recién nacidos prematuros que recibieron esteroides posnatales, sin daño previo a nivel cerebral, se demostró alteración en la corteza cerebral mediante estudio de resonancia magnética y clínicamente incrementa el riesgo para parálisis cerebral y alteraciones neurológicas<sup>10</sup>.

Los mecanismos del daño neurológico son complejos, sus efectos se atribuyen al efecto en el sistema monoaminérgico en relación al daño isquémico cerebral; la dexametasona suprime el sistema inhibitorio serotoninérgico, pero facilita el sistema excitatorio dopaminérgico. Un incremento en la concentración de dopamina en la sinapsis, estimula los neurotransmisores excitatorios como el glutamato, el cual estimula el receptor N-metil-d-aspartato, favoreciendo la entrada de calcio a la neurona. La entrada de calcio a nivel celular, inicia una cascada de eventos que terminan en daño neuronal irreversible. La dexametasona agrava el daño isquémico neuronal y da como resultado una disminución en el número de neuronas preservadas en el evento isquémico. En los pacientes con enfermedad pulmonar crónica con eventos de desaturación de la hemoglobina, bradicardia e hipotensión, la dexametasona incrementa el riesgo de daño neuronal<sup>8, 11</sup>.

El tratamiento con esteroides tiene un riesgo relativamente mayor de parálisis cerebral y desarrollo neurológico insuficiente<sup>12</sup>. En estudios con animales se ha demostrado que los esteroides pueden alterar la maduración de lo

oligodendrocitos, lo que disminuye el número de estas células al final del desarrollo, lo que sugiere que en recién nacidos prematuros los esteroides interfieren en la maduración de los oligodendrocitos y aumenta la posibilidad de alteraciones en la sustancia blanca, como la parálisis cerebral<sup>8</sup>.

Se realizó un meta análisis cuyo objetivo del estudio es hacer una revisión a corto y largo plazo de los esteroides sistémicos e inhalados para el tratamiento o la prevención de enfermedad pulmonar crónica y hacer recomendaciones para su uso en recién nacido pretérmino. La administración de dexametasona sistémica no afecta la mortalidad ni el tiempo de hospitalización de los recién nacido pretérmino. Los esquemas de inicio temprano e intermedio disminuyen la presencia de enfermedad pulmonar crónica a 28 días o 36 semanas de edad gestacional corregida. Sin embargo los efectos adversos a corto plazo son: hiperglucemia que requiere insulina, hipertensión, sangrado de tubo digestivo, perforación intestinal, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, pobre incremento del peso y del perímetro cefálico, alta incidencia de leucomalacia periventricular<sup>13</sup>.

A largo plazo, los datos indican que hay un incremento en la incidencia de daño en el neurodesarrollo y presencia de parálisis cerebral infantil. Los altos niveles de dexametasona pueden incrementar la presencia de efectos adversos. Las alteraciones que se presentan con dexametasona, se presentan de igual manera con la metilprednisolona, hidrocortisona y esteroides inhalados. Las alteraciones neurológicas reportadas en este metanálisis incluyen: microcefalia, daño cerebral extenso con leucomalacia periventricular, actividad epiléptica en estudios de electroencefalograma, retardo global en el neurodesarrollo, disfunción neuromotora con cuadriplegia espástica, hipotonía, deterioro en el neurodesarrollo con puntuación de Bayley MDI y PDI < 84 y parálisis cerebral<sup>13</sup>.

Las recomendaciones actuales para el uso de esteroides, en especial de dexametasona son las siguientes:

- La administración sistémica de dexametasona para recién nacidos pretérmino con ventilación mecánica disminuye la incidencia de enfermedad pulmonar crónica y falla en la extubación, pero no disminuye la mortalidad global.
- El tratamiento de recién nacido pretérmino con dexametasona es asociado con un incremento en el riesgo de complicaciones a corto y a largo plazo, incluyendo daño en el crecimiento y retraso en el neurodesarrollo.
- No hay beneficios considerables a corto ni a largo plazo en el uso de corticoesteroides inhalados en la prevención o tratamiento de enfermedad pulmonar crónica.
- En base a los beneficios limitados a corto plazo, la ausencia de beneficios a largo plazo y el número de complicaciones a corto y a largo plazo, el uso rutinario de dexametasona sistémica para la prevención o tratamiento de

enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos pretérmino no es recomendado.

- El uso posnatal de dexametasona sistémica para la prevención o tratamiento de enfermedad pulmonar crónica debe ser limitado y cuidadosamente designado por aleatorización y a doble ciego en estudios controlados. El resultado primario de este estudio debe ser la supervivencia sin daño a largo plazo en el desarrollo y debe ser evitado cualquier daño potencial.
- La valoración del neurodesarrollo a largo plazo debe ser tema de investigaciones en el uso de dexametasona en la prevención o tratamiento de enfermedad pulmonar crónica.
- Son requeridas las investigaciones clínicas del uso de alternativas a los corticoesteroides sistémicos e inhalados.
- Fuera del contexto de una aleatorización y un estudio controlado, el uso de corticoesteroides debe ser limitado a circunstancias clínicas excepcionales (por ejemplo, un neonato con soporte máximo ventilatorio y de oxígeno). En estas circunstancias, los padres deben ser totalmente informados sobre los riesgos a corto y a largo plazo, y juntos concordar el tratamiento<sup>13</sup>.

Resultados en el neurodesarrollo en el tratamiento con esteroides para la prevención de enfermedad pulmonar crónica.

Esquema temprano (< 96 horas)

Fitzhardinge y cols.<sup>14</sup> 1974. Se utilizó hidrocortisona 12.5 mg/kg/día, de 12 a 24 horas posterior al nacimiento, contra placebo. Resultados: 28 de 44 pacientes sobrevivieron, de los cuales solo 24 tuvieron seguimiento durante un año. 3 de 13 pacientes con esteroide tuvieron disfunción motora: cuadriplegia espástica, microcefalia (RR 1.5; IC 95%: 0.3-7.55). 4 de 13 pacientes tuvieron alteraciones en el electroencefalograma: cambios paroxísticos moderados no epileptiformes. Disminución en el desarrollo motor grueso ( $p < 0.05$ ).

Stark y cols.<sup>15</sup> 2001. Se utilizó dexametasona las primeras 24 horas de vida (0.15 mg/kg/día por 7 días, con disminución gradual de la dosis). De 166 sobrevivientes, 123 fueron evaluados a los 18 y 24 meses. Resultados: alteración en el neurodesarrollo en base a la escala de Bayley MDI < 70 (RR 1.18 IC 95%: 0.81-1.74), PDI < 70 (RR 0.84; 95% IC 95%: 0.5-1.49) y alteraciones en el examen neurológico (RR 1.02 IC 95%: 0.55-1.87) en los pacientes que recibieron dexametasona.

Shinwell y cols.<sup>16</sup> 2000. Se administró dexametasona (0.5 mg/kg/día) dividida en 2 dosis por 3 días, antes de las 12 horas de vida, contra placebo. Se realizó el seguimiento de 159 pacientes de 195 sobrevivientes hasta los  $53 \pm 18$  meses. Resultados: 39 de 80 pacientes tratados con dexametasona desarrollaron parálisis

cerebral comparado con 12 de 79 pacientes del grupo control (RR 3.21; IC 95%: 1.82-5.66), retardo en el neurodesarrollo (RR 1.89; IC 95% 1.27-2.81) en el grupo tratado con dexametasona. No hubo diferencias en las valoraciones audiológicas y visuales en ambos grupos.

Subhedar y cols.<sup>17</sup> 2000. Se administró dexametasona en las primeras 96 horas de vida (1 mg/kg/día por 3 días y 0.5 mg/kg/día por 3 días), el grupo control no se administró placebo. Se estudiaron 42 pacientes, se realizó seguimiento de 21 de 22 sobrevivientes. Resultados: no se reportaron casos de parálisis cerebral, no hubo diferencia estadística para retraso en el neurodesarrollo e base a la escala de Bayley, ni alteraciones visuales o auditivas.

Yeh y cols.<sup>18</sup> 1998. Se utilizó dexametasona antes de las primeras 12 horas de vida (disminución gradual de la dosis: 0.5, 0.24, 0.1, y 0.04 mg/kg/día) se administró solución salina al grupo control. Se incluyeron 270 pacientes en el estudio, solo 133 de 157 sobrevivientes se les realizó seguimiento en un periodo de 2 años. Resultados: 25 de 63 pacientes del grupo con esteroides tuvieron disfunción motora, comparo con 12 de 70 pacientes del grupo control (RR 2.32; IC 95%: 1.27-4.21) y se encontró alteraciones neurológicas e intelectuales severas (MDI/PDI < 70) 26 de 63 pacientes del grupo tratado con dexametasona, contra 22 de 70 pacientes (RR 1.31; IC 95%: 0.83-2.07).

Esquema moderadamente temprano o intermedio (7-14 días de vida)

Cummings y cols.<sup>19</sup> 1989. Se administró dexametasona a los 14 días de vida (0.5 mg/kg/día, con disminución gradual de dosis) en 3 grupos: por 42 días, 18 días y placebo. Se realizó seguimiento a 23 de 36 sobrevivientes en un periodo de 6 a 15 meses de vida.. Resultados: se reportan como buenos resultados neurológicos en base a la escala de Bayley (MDI y PDI > 84). Se reporta buen resultado neurológico en los pacientes tratados con dexametasona, y al combinar ambos grupos de tratamiento no se reporta riesgo para el neurodesarrollo (RR 0.83; IC 95%: 0.36-1.95)

Hofkosh y cols.<sup>20</sup> 1995. Estudio aleatorizado con pacientes que dependen de ventilación mecánica a los 7 días de vida, uso de dexametasona (0.5 mg/kg/día) de 3 a 10 días de vida contra grupo que recibió placebo. Se estudiaron 78 pacientes y solo 44 de 65 sobrevivientes se les realizó seguimiento a los 12 meses de edad. Resultados: No se reportan diferencias estadísticamente significativas para MDI y PDI ( $p = 0.18$  y  $0.14$  respectivamente). No hubo diferencia para el peso y perímetro cefálico en ambos grupos.

O'Shea y cols.<sup>21</sup> 1999. Se administró dexametasona entre los 15 y 25 días de vida, un total de 42 dosis (0.5 mg/kg/día, con disminución gradual del 10% cada 3 días) contra grupo placebo. Se incluyeron 118 pacientes en el estudio, solo 93 de 95 sobrevivientes tuvieron seguimiento. Resultados: se diagnosticó parálisis

cerebral en 12 de 48 pacientes del grupo tratado con dexametasona contra 3 de 45 pacientes del grupo control (RR 3.75; IC 95%: 1.13-12.43). No hubo diferencias en la escala de Bayley.

Esquema tardío (> 3 semanas de vida)

Vincer y cols.<sup>22</sup> 1998. Se administró dexametasona después de 28 días de vida a pacientes con dependencia de ventilación mecánica (0.5 y 0.3 mg/kg/día por 3 días cada uno) contra un grupo placebo. Se estudiaron y se realizó seguimiento a 20 pacientes (11 recibieron dexametasona y 9 recibieron placebo). Resultados: se reportó parálisis cerebral en 4 de 9 pacientes tratados con dexametasona contra 2 de 8 pacientes del grupo control (RR 1.78; 95%: IC 0.44-7.25).

Ohlsson y cols.<sup>23</sup> 1990. Se administró dexametasona entre 21 y 35 días de vida (dosis de 1, 0.5, 0.25, 0.125 mg/kg/día por 3 días cada uno) y grupo control con placebo. Se estudiaron 24 de 25 pacientes. Resultados: no se encontró diferencia estadísticamente significativa para parálisis cerebral ni en la valoración de Bayley. Se reporta alteración en el desarrollo motor en 3 de 11 pacientes tratados con dexametasona contra 2 de 13 del grupo control (RR 1.77; IC 95%: 0.36-8.77).

Jones y cols.<sup>24</sup> 1995. Se administró dexametasona entre 2 y 12 semanas de vida (0.5 mg/kg/día por una semana) contra grupo placebo. El estudio incluyó 287 pacientes, de los cuales solo 209 de 223 sobrevivientes tuvieron seguimiento. La valoración sobre el desarrollo se obtuvo usando el Inventario del Desarrollo del Niño Minnesota a los 3 años de edad. Se reportó parálisis cerebral en 20 de 100 paciente del grupo tratado con dexametasona contra 18 de 109 pacientes del grupo control (RR 1.21; IC 95%: 0.68-2.16) y retardo global en el crecimiento en 15 de 100 pacientes del grupo tratado con dexametasona contra 13 de 109 del grupo control (RR 1.26; IC 95% 0.63-2.51).

Parálisis cerebral infantil.

La parálisis cerebral infantil se define como un grupo de síndromes no progresivos, pero a menudo cambiantes, de alteración motora secundaria a lesiones o anomalías del cerebro que surgen en etapas tempranas del desarrollo. La parálisis cerebral es clasificada de acuerdo a las extremidades involucradas: monoplegia, hemiplegia, displegia y cuadriplegia. También se clasifica de acuerdo a la disfunción neurológica característica: espástica, hipotónica, distónica, atetósica o una combinación de todas. Los factores de riesgo identificados en estudios epidemiológicos son: antecedente de sufrimiento fetal, embarazo postérmino, clase social baja, malformaciones congénitas, retardo en el crecimiento fetal, embarazo múltiple, presentación fetal anormal y desprendimiento prematuro de placenta, encefalopatía hipóxico isquémica<sup>25</sup>. Recientemente se ha relacionado la parálisis cerebral infantil en recién nacidos pretérmino que recibieron esquemas tempranos de dexametasona (RR 3.21; IC 95%: 1.82-5.66)<sup>16</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología en los años 1999-2000, se aplicó cuando menos una dosis de dexametasona a 64 de 388 pacientes hospitalizados con ventilación mecánica asistida para extubación o prevención de enfermedad pulmonar crónica; 36 (9%) pacientes fueron recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento. (Reyes LE, Guzmán LA, Fernández LA.. Uso de dexametasona intravenosa en manejo ventilatorio en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Instituto Nacional de Perinatología en el periodo 1999-2000. Tesis. México, UNAM-INPer 2002).

Fuera del contexto de un estudio controlado y aleatorizado, el uso de esteroides posnatales debe ser limitado a circunstancias clínicas excepcionales (por ejemplo, un neonato con soporte máximo ventilatorio y de oxígeno). En estas circunstancias los padres deben ser totalmente informados sobre los riesgos a corto y a largo plazo, y junto con el médico tratante acordar el tratamiento. Se ha propuesto que los esteroides de uso posnatal en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento ocasionan retraso en el crecimiento y en el neurodesarrollo, además de ser un factor de riesgo para parálisis cerebral infantil.

Actualmente no existe información acerca de los efectos de los esteroides posnatales en los recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento en el crecimiento y en el neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Perinatología.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de los esteroides posnatales en el crecimiento y neurodesarrollo en el Instituto Nacional de Perinatología?

## **JUSTIFICACIÓN**

Se realiza este trabajo de investigación debido a que en el Instituto Nacional de Perinatología no existe información acerca de los efectos del uso posnatal de esteroides sobre el crecimiento y neurodesarrollo en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento. De acuerdo los resultados obtenidos y a la literatura internacional, resaltar las indicaciones actuales para el uso de esteroides posnatales, con la finalidad de plantear medidas de intervención necesarias para disminuir los efectos sobre el neurodesarrollo y el crecimiento.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERALES**

1. Determinar los efectos del uso de dexametasona posnatal en el crecimiento en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento.
2. Determinar los efectos del uso de dexametasona posnatal en el neurodesarrollo en recién nacidos de peso muy bajo al nacimiento.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.1. Determinar los efectos en el crecimiento mediante la medición del peso, talla y perímetro cefálico a los 2 años de vida.
- 2.1. Determinar los efectos en el neurodesarrollo de acuerdo a valoraciones neurológicas y estudios neurofisiológicos a los 2 años de vida.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

1. El uso posnatal de esteroides en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento produce retraso en el crecimiento.
2. El uso posnatal de esteroides en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento produce retraso en el neurodesarrollo.

### **HIPÓTESIS NULA**

1. El uso posnatal de esteroides en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento no produce retraso en el crecimiento.
2. El uso posnatal de esteroides en recién nacidos prematuros de peso muy bajo al nacimiento no produce retraso en el neurodesarrollo.

## MATERIAL Y METODOS

La obtención de datos se realizó del 01 de junio al 30 de julio del 2004, en base a los datos proporcionados por el Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con peso menor de 1500 g, entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre del 2000.

Para fines de análisis comparativo se clasificaron a los pacientes en dos grupos. Grupo A: recién nacidos que recibieron una o más dosis de dexametasona y Grupo B: recién nacidos que no recibieron dexametasona. Se utilizó un formato de recolección de datos el cual contiene los siguientes datos: folio, nombre del paciente, número de expediente, peso y edad gestacional al nacimiento, días de ventilación mecánica, uso posnatal de dexametasona, día de vida al inicio de dexametasona, tipo de esquema, indicación para su uso, dosis / kg / día, número de dosis, factores de riesgo adicionales para alteración en el neurodesarrollo (asfixia, hemorragia intraventricular grado III a IV, leucomalacia periventricular, neuroinfección, hiperbilirrubinemia), resultado de las valoraciones de Vojta, exploración neurológica de la Clínica Mayo, Test de Bayley (Índice de Desarrollo Mental y Psicomotor), valoración de audición, lenguaje y oftalmológica, resultados de estudio potenciales evocados auditivos del tallo cerebral y poligráfico. Se registró además en una tabla el seguimiento del crecimiento en base al peso, talla, perímetro cefálico y su percentil con respecto a la edad gestacional corregida a los 24 meses.

La edad gestacional se calculó por fecha de última menstruación si esta era confiable o por clínica si existe una diferencia mayor de dos semanas entre ambas (valoración por Capurro para edad gestacional mayor o igual de 28 semanas o Ballard para edad gestacional menor de 28 semanas). El crecimiento se valoró al primer y segundo año de edad en base al peso, talla y perímetro cefálico. Las percentilas fueron de acuerdo la edad corregida para la edad gestacional, considerando falla en el crecimiento cuando la medida se encuentre por debajo del percentil 10 o 2 desviaciones estándar.

Para la valoración neurológica se utilizó exploración pediátrica de la Clínica Mayo, que incluye funciones mentales superiores, pares craneales, exploración del sistema motor a través del tono y fuerza muscular, sensibilidad, reflejos osteotendinosos, funciones cerebelosas y marcha. Se catalogó normal al que pasó todos los indicadores de la prueba y alterada cuando falló en uno o más de los indicadores.

La valoración audiológica se realizó mediante un audiómetro marca Mayco MA-22 de dos canales con calibración ANSY 1975 y lineabilidad de atenuación de un Khz en pasos de 10 dB  $\pm$  0.25 dB. El estudio se efectuó en una cámara

sonoamortiguada de 2 x 2 m utilizando barrido de frecuencias de 125 a 8 000 Hz. Los resultados se clasificaron como normales cuando localizaron la fuente sonora de origen lateral derecho e izquierdo a 40 dB o menos y anormal cuando el reflejo de orientación auditiva ameritó más de 41 dB o no se presentó.

Para el lenguaje se utilizó una valoración elaborada por el servicio de comunicación humana, basada en la exploración de Launay que cubre aspectos fonológicos, morfosintácticos y semánticos, además de una prueba de articulación. Se consideró como normal al que aprobó todos los reactivos y alterada cuando presentó un retardo de tres meses o más en relación a su edad.

La valoración psicológica utilizada fue la de Bayley que contempla dos escalas, Índice de Desarrollo Mental (MDI) e Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI), se consideró normal con una puntuación de 84 ó más en ambas.

La valoración oftalmológica se efectuó por oftalmoscopia indirecta en pacientes sin alteraciones visuales evidentes, con una lente de + 3 o + 4 dioptrías; en niños con sospecha de alteración o con poca cooperación se les realizó oftalmoscopia directa con lentes de +20 a + 4 dioptrías. Según los hallazgos se consideraron alterados a los que presentaron retinopatía del prematuro, ceguera y errores de refracción o conjugación.

Se realizaron potenciales evocados auditivos de tallo cerebral por estimulación monoaural con chasquidos de polaridad alterna, iniciándose el estudio a una velocidad de 30 dB, incrementándose paulatinamente hasta 80 dB. El estímulo fue de 100 micro segundos y la tasa de repetición de 11 estímulos/segundo. Los clics se liberaron a través de audífonos TDH-49 en un cuarto aislado especialmente diseñado para este propósito. El oído contra lateral se enmascaró con ruido blanco de 30dB por debajo de la intensidad del estímulo. El tiempo de análisis posterior a la estimulación fue de 10 milisegundos. En total se promediaron 2,024 estímulos y este proceso se repitió por lo menos una vez para asegurar la reproducibilidad de la respuesta. Los resultados del estudio se presentan según los criterios de Stodckard y col. se clasificaron como: 1. Normal. 2. Anormal: alteración periférica tipo I y II, ausencia de componentes tardíos e incremento de los intervalos de onda y ausencia de todos los componentes. El estudio poligráfico se realizó con el polígrafo de Grass clasificando los resultados como: 1. Normales. 2. Alterados: alteraciones epileptiformes, no epileptiformes y mixtas.

Los diagnósticos se tomaron del expediente clínico y fueron realizados por el grupo de médicos tratantes de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido y Seguimiento Pediátrico, de acuerdo a los criterios establecidos en las Normas de Neonatología del INPer. El diagnóstico de Parálisis Cerebral infantil se realizó en los servicios de Pediatría y/o Neurología

## **DISEÑO**

Retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

## **UNIVERSO**

Pacientes menores de 1,500 g hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales bajo ventilación mecánica asistida, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1999 y el 31 de diciembre del 2000.

## **MUESTRA**

No requiere.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Recién nacidos pretérminos de peso  $\leq 1,500$  g nacidos en el INPer.
2. Hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
3. Manejo con ventilación mecánica asistida.
4. Que hallan recibido cuando menos una dosis de dexametasona endovenosa para extubación o prevención de EPC.
5. Incluidos en el programa de Seguimiento Pediátrico.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
2. Traslado a otra unidad hospitalaria.
3. Alta voluntaria.
4. Defunción.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Baja de la consulta del Seguimiento Pediátrico antes de los 2 años de edad.
2. Expediente clínico incompleto.
3. Expediente clínico no encontrado.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

Uso de dexametasona posnatal

## **VARIABLES CONFUSORAS**

1. Asfixia
2. Hemorragia Intraventricular grado III o IV
3. Leucomalacia periventricular
4. Neuroinfección
5. Hiperbilirrubinemia

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

1. Alteración en el crecimiento
  - Peso
  - Talla
  - Perímetro cefálico
2. Alteración en el neurodesarrollo
  - Vojta
  - Exploración neurológica de la Clínica Mayo
  - Bayley: Índice de Desarrollo Mental y Psicomotor (MDI y PDI)
3. Alteración en la audición
4. Alteración en el lenguaje
5. Alteración oftalmológica
6. Alteración en potenciales auditivos evocados
7. Alteración en estudio poligráfico
8. Parálisis Cerebral Infantil

ESTE TRABAJO NO DEBE  
SER PRESTATO EN LA BIBLIOTECA

## DEFINICIONES OPERATIVAS

Dexametasona. Esteroide sintético indicado en los trastornos en los que son deseables los efectos antiinflamatorio e inmunosupresor de los corticosteroides, especialmente para el tratamiento intensivo durante periodos cortos, dentro de los cuales se encuentra la prevención de la EPC y facilitar la extubación de los recién nacidos con ventilación mecánica. La dexametasona es uno de los glucocorticoides más activos, aproximadamente 25 a 30 veces más potente que la hidrocortisona. Variable independiente, cualitativa, nominal.

Desarrollo neurológico: Valoración sistematizada, real y objetiva de las funciones del sistema nervioso central de acuerdo a aspectos clínicos transpolados a la edad gestacional corregida. Valoración: alteración en el neurodesarrollo a través de Vojta (alterado), Bayley Índice de Desarrollo Mental e Índice de Desarrollo Psicomotor (MDI y PDI < 84), exploración neurológica de la Clínica Mayo (anormal). Variables dependientes, cualitativas, nominales.

Parálisis Cerebral Infantil. Es un grupo de síndromes no progresivos, pero a menudo cambiantes, de alteración motora secundaria a lesiones o anomalías del cerebro que surgen en etapas tempranas del desarrollo. Variable dependiente, cualitativa, nominal.

Crecimiento: Aumento de la masa corporal a expensas de hiperplasia e hipertrofia celular, presenta la máxima velocidad en la vida intrauterina, posteriormente en las edades de lactante y adolescencia, los parámetros de medición son peso y talla.

Peso: Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, cuya unidad se mide en gramos que es resultado de la masa por la fuerza de gravedad (alteración: debajo de 2 desviaciones estándar o el percentil 10). Variable dependiente, cualitativa, nominal. Peso al nacimiento: variable cuantitativa, continua.

Talla: Medida del eje longitudinal del cuerpo realizada en estadímetro, unidad en metro y subunidad en centímetros (alteración: debajo de 2 desviaciones estándar o el percentil 10). Variable dependiente, cualitativa, nominal.

Perímetro cefálico: Medida de la circunferencia de la cabeza realizada con cinta métrica, unidad en metro y subunidad en centímetros (alteración: debajo de 2 desviaciones estándar o el percentil 10). Variables dependiente, cualitativa, nominal.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez clasificados los pacientes en los grupos descritos (Grupos A y B) se efectuó la comparación de cada una de las variables de impacto mediante análisis de Chi cuadrada y diferencia de proporciones de dos poblaciones en el caso de variables categóricas y razón de momios (Rm) para medir riesgos. Se aplicó la prueba de T student para las medias de variables cuantitativas.

Se realizó análisis de regresión logística, para determinar la asociación entre el uso posnatal de esteroides y los resultados en el neurodesarrollo a los 24 meses de vida. Se incluyó para este modelo los factores de riesgo adicionales como asfixia, hemorragia intraventricular grado III a IV, leucomalacia periventricular, infección del sistema nervioso central (neuroinfección) y la presencia de hiperbilirrubinemia. Los resultados se obtuvieron con la probabilidad estimada a un intervalo de confianza al 95%. Todos los cálculos se realizaron considerando un error alfa de 0.05. La captación de la información se efectuó en SPSS versión 10 para Windows.

## RESULTADOS

En los años 1999-2000 ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 243 recién nacidos pretérmino con peso  $\leq 1,500$  g. Se revisaron 125 (51.4%) expedientes clínicos, se excluyeron 20 expedientes por defunción neonatal (8.2%) y se eliminaron 98 expedientes los cuales se encontraban en el archivo muerto (pacientes sin control en el Seguimiento Pediátrico: 40.3%). De los pacientes revisados 73 cumplieron los criterios de inclusión (recién nacido  $\leq 1,500$  g y con ventilación mecánica asistida), se excluyeron 11 expedientes (10 recién nacidos sin ventilación mecánica asistida y 1 por defecto congénito mayor: gastrosquisis) y se eliminaron 41 expedientes por no tener Seguimiento Pediátrico hasta los 2 años de vida.

De los 72 expedientes revisados, del grupo A 33 recién nacidos recibieron al menos una dosis de dexametasona (45.8%), en el grupo B se incluyeron 39 recién nacidos sin tratamiento con dexametasona o algún otro esteroide (54.2%). Del total de pacientes estudiados tuvieron una media para edad gestacional al nacimiento de 30.2 semanas (DS = 2.20), peso al nacimiento de 1,082 g (DS = 230 g) y una media de número días con ventilación mecánica asistida de 12.8 días (DS = 12.8). El grupo A tuvo una media para edad gestacional de 29.7 semanas (DS = 2.26), peso al nacimiento de 1,002 g (DS = 205 g) y días con ventilación mecánica asistida de 16.0 (DS 15 días). El grupo B tuvo una media para edad gestacional de 30.6 semanas (DS = 2.26), peso al nacimiento de 1,150 g (DS = 236 g) y días con ventilación mecánica asistida de 3.6 (DS 2.9 días). Se realizó la prueba t de Student para determinar la relación entre el peso y días de ventilación mecánica con respecto a la dexametasona, siendo esta positiva a favor del grupo A. Tabla No. 1.

Se utilizó el esquema de Halliday (0.5 mg/kg/día, 0.3 mg/kg/día, 0.1 mg/kg/día, 0.05 mg/kg/día; cada 12 horas y por 3 días cada uno. Dosis total: 2.85 mg/kg), su empleo fue para prevención de enfermedad pulmonar crónica en 8 pacientes con ventilación mecánica entre 20 y 55 días; se utilizó esquema para extubación 0.5 mg/kg/dosis 3 veces en un día en 11 pacientes; por expedientes incompletos no fue posible conocer la dosis exacta de 14 pacientes. En todos los casos no se utilizó el esquema temprano de esteroides, y en el esquema de Halliday, se desconoce si los esquemas fueron completos.

Efectos de la dexametasona sobre el crecimiento y neurodesarrollo. Tabla No. 2.

El peso y la talla se consideró a los 2 años  $\pm$  3 meses. Si hubo diferencia estadísticamente significativa para alteración en el peso, talla y perímetro cefálico secundario al uso de dexametasona posnatal.

Para el neurodesarrollo se encontraron resultados estadísticamente significativos en las siguientes valoraciones: valoración de Vojta, exploración neurológica de la Clínica Mayo, valoraciones en la audición, lenguaje y valoración oftalmológica las cuales presentan alteración secundario al uso de dexametasona posnatal.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la valoración de Bayley en base al Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI) ni en base al Índice de Desarrollo Mental (MDI), Parálisis Cerebral Infantil y estudios neurofisiológicos, los cuales no tienen alteración secundario al uso de dexametasona.

Análisis de regresión logística. Tablas No. 3 a la 14.

En base los resultados de regresión logística, no se encontró relación estadísticamente significativa para alteración en el neurodesarrollo, valoraciones de audición, lenguaje, oftalmológica, estudios electrofisiológicos ni parálisis cerebral infantil ( $p > 0.05$  y Exp. B  $< 1$  con IC 95%  $1 \pm 0.9$ ).

Se encontraron resultados positivos para uso de la dexametasona como factor protector para alteración en la audición ( $p = 0.018$ , Exp B 0.60: IC 95% 0.006-0.615), sin embargo en el análisis bivariado se encontró a la dexametasona como factor de riesgo para alteración en la audición: OR 14.25 (1.64-119.5),  $p = 0.0025$  (Fisher  $p = 0.004$ ), por lo tanto no hay correlación en los resultados.

La presencia de leucomalacia posiblemente aumente la alteración en el estudio poligráfico ( $p = 0.018$  Exp B 0.024: IC 95% 0.001-0.525), sin embargo, en el análisis bivariado no hubo relación entre estas dos variables. De 7 pacientes que presentaron leucomalacia, 5 tuvieron alteración en el estudio poligráfico. OR 7.6 (0.95-169.8),  $p = 0.029$  (Fisher = 0.06).

## DISCUSIÓN

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Perinatología en los años 1999-2000 se utilizó en el 45.8% de los pacientes estudiados al menos una dosis de dexametasona, sin embargo estos pacientes tuvieron días de ventilación prolongados (de 7 a 55 días, media 16.05). En Estados Unidos, el 23% (13-30%) de recién nacidos entre 501-1500 g recibieron esteroides en el periodo postnatal y el 42% (24-58%) de recién nacidos entre 501-1000g<sup>26</sup>. En un estudio realizado en 14 países europeos, se describió que a pesar de las recomendaciones hechas, en 67% de los centros investigados se utilizaron esteroides posnatales, de los cuales el 48% de los pacientes que recibieron esteroides estaban sin ventilación mecánica asistida.<sup>27</sup>

La dexametasona es causa de retardo en el crecimiento global (peso y talla) reportado por Jones y cols.<sup>24</sup> y por otro lado, Yeh y cols<sup>28</sup> reportaron que a los niños con antecedente de administración de dexametasona tuvieron talla más corta ( $p = 0.03$  para niños,  $p = 0.01$  para niñas) y perímetro cefálico menor ( $p = 0.04$ ) respecto al grupo control; estos resultados son similares a los obtenidos en este estudio y difieren de los estudios de Hofkosh<sup>20</sup> y Fitzhardinge<sup>14</sup> donde reportan que no hay efecto de los esteroides sobre retardo en el crecimiento.

La valoración de Bayley es la más realizada para valoración del estado neurológico durante la etapa del lactante, sin embargo el puntaje para rango de normalidad difiere en los estudios publicados: Stark<sup>15</sup>, Subhedar<sup>17</sup> y Yeh<sup>18</sup> consideran como alteración con una puntuación  $< 70$ . Solo los resultados reportados por Yeh<sup>18</sup> son estadísticamente significativos para alteración en el Índice de Desarrollo Motor. Al igual que los resultados encontrados en este trabajo, en diferentes estudios no se encuentra relación entre el uso posnatal de dexametasona y alteración en la valoración de Bayley.

Sunhedar y cols<sup>17</sup>. no reportan alteraciones en la valoración oftalmológica, al igual que en el presente estudio,. En los estudios realizados por Stark<sup>15</sup> y Subhedar<sup>17</sup>, no se encontró relación del uso de dexametasona posnatal en recién nacidos de muy bajo peso y alteraciones en las valoraciones de audición y lenguaje, lo que coincide con los resultados reportados en esta revisión. Con respecto a las alteraciones neurológicas, los resultados reportados en la literatura no son estadísticamente significativos (Stark<sup>15</sup>, Cummings<sup>19</sup> y Ohlsson<sup>23</sup>), lo que coincide con los resultados del presente estudio.

En el caso de la Parálisis Cerebral Infantil, los estudios de Shinwell<sup>16</sup> (esquema temprano) y O'Shea<sup>21</sup> (esquema moderadamente temprano) reportan el efecto de la dexametasona como causa de Parálisis Cerebral Infantil, en este estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa.

No se reporta en la literatura valoraciones de Vojta, así como valoraciones de estudios neurofisiológicos en pacientes con antecedente de haber recibido esteroides posnatales. Ver comparación de resultados. Tabla No. 14.

Yeh y cols.<sup>28</sup> publicaron el primer estudio con los resultados de la valoración neurológica en la edad escolar de pacientes prematuros que recibieron dexametasona para tratamiento de la enfermedad pulmonar: neurológicamente tuvieron pobre destreza motora ( $P < 0.001$ ), alteración en la coordinación motora ( $p < 0.001$ ), integración motora-visual ( $p = 0.02$ ), todos los marcadores de IQ ( $p = 0.008$ ), marcador de IQ verbal ( $p = 0.04$ ) y marcador de IQ de actuación ( $p = 0.001$ ). En este estudio se sugiere no usar los esteroides de manera rutinaria para prevención o tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica.

En un meta-análisis realizado por Halliday y cols.<sup>29</sup> se reportaron los resultados benéficos del esquema moderadamente temprano con esteroides, incluyendo reducción de la falla a la extubación, enfermedad pulmonar crónica y mortalidad neonatal; sin embargo la calidad metodológica de los estudios para determinar los resultados a largo plazo es limitada en algunos casos, ya que los niños han sido estudiados predominantemente antes de la edad escolar, y no han sido lo suficientemente poderosos para determinar los efectos adversos en resultados neurosensoriales a largo plazo. El objetivo de futuros estudios es lograr la extubación y retiro de la ventilación mecánica de manera exitosa, disminuir la dosis y tiempo de duración de la terapia.

## CONCLUSIONES

A pesar de las recomendaciones para el uso de esteroides en recién nacidos prematuros hechas en Estados Unidos, Canadá y Europa, su uso continua siendo frecuente.

El tratamiento con dexametasona posnatal no es recomendado de rutina para la prevención de o tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica, por que causa efectos adversos neuromotores y de la función cognitiva a la edad escolar.

Se necesitan estudios controlados, prospectivos y aleatorizados para ser estadísticamente significativos, dadas las limitantes de un estudio retrospectivo. Actualmente se están reportando los resultados de la valoración en el neurodesarrollo de los pacientes que recibieron esteroide posnatal en estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego. Se necesitan estudios que reporten resultados sobre valoración neurológica en edad escolar y niños mayores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 83-91.
2. Baden M, Baurer CR, Colle E, Klein G, Taeush HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972; 50: 526-34.
3. Taeush HW, Wang NS, Baden M, Baucer CR, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. II Pathology. *Pediatrics* 1973; 52: 850-4.
4. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1112-8.
5. Schwarzenberg SJ, Kovacs A. Efectos metabólicos de las infecciones y los esteroides administrados después del nacimiento. Recientes adelantos en la alimentación del recién nacido. *Clínicas de Perinatología* 2002. Mc Graw Hill; 2: 273-288.
6. Skinner AM, Battin M, Solimano A, Daaboul J, Kitson HF. Growth and growth factors in premature infants receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *A J Perinatol* 1997; 14: 539-46.
7. Leitch CA, Ahlrichs J, Karn C, Dnne SC. Energy expenditure and energy intake during dexamethasone therapy for chronic lung disease. *Pediatr Res* 1999; 46: 109-113.
8. Baud, O. Postnatal steroid treatment and brain development [REVIEW]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 2004; 89: 96-100.
9. Pierre G, Rogido M, Benedicte P. The impact of neonatal intensive care practices on the developing brain. *J Pediatrics* 2002; 140: 646-53.
10. Endla KA, Conway D, Daniel MD. Steroid Therapy in the High-risk Neonate: Benefits and Risks. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 190-210.
11. Rsubota S, Adachi N, Chen J et al. Dexamethasone changes brain monosomine metabolism and aggravates ischemic neuronal damage in rats. *Anesthesiology* 1999; 90: 515-23.
12. Halliday HL. The effect of posnatal steroids on growth and developmental [REVIEW]. *J. Perinat. Med* 2001; 29: 281-85.
13. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on Fetus and Newborn. CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY. Fetus and Newborn Committee. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics* 2002; 2: 330-338.
14. Fitzhardinge PM, Eisen A, Legtenyi C, Metrakos K, Ramsay M. Sequels of early steroid administration to the newborn infant. *Pediatrics* 1974; 53: 877-883.

15. Stark AR, Carlo W, Vohr BR et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18-22 months in infants treated with early dexamethasone (abstract). *Pediatr Res.* 2001; 49: 388.
16. Sinwell ES, Karplus M, Reich D et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83: F177-F181.
17. Subhedar NV, Bennet AJ, Wardle SP, Shaw NJ. More trials on early treatment with corticosteroids are needed (abstract). *BMJ* 2000; 320: 941.
18. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study (abstract). *Pediatrics.* 1998; 101 (5).
19. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1989; 320: 1505-1510.
20. Hofkosh D, Brozanski BS, Edwards MD, Williams LA, Jones JG, Cheng KP. One year outcome of infants treated with pulse dexamethasone for prevention of BDP (abstract). *Pediatr Res.* 1995; 37: 259.
21. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL 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; 104: 15-21.
22. Vincer MJ, Allen AC. Double blind controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants (VLBW <1,500 grams) who are ventilator dependent at 4 weeks of age. *Pediatr Res* 1998; 43: 201A.
23. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. A randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very low birth weight infants. *Acta paediatr.* 1992; 81: 751-756.
24. Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 1995; 96: 897-906.
25. Kuban KCK, Levinton A. Cerebral Palsy (REVIEW). *N Engl J Med.* 1994; 330: 188-195.
26. Soll RF. Corticosteroids for the treatment and prevention of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 886-889.
27. Truffert P. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Acta paediatr* 2003; 92: 948-951.
28. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004, disponible en WWW. NEJM.ORG.
29. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1).

## ANEXOS

Tabla 1. Tabla comparativa para Grupos A y B en relación con el peso, edad gestacional y días de ventilación mecánica.

	Con dexametasona		Sin dexametasona		T Student	P
	Media	DS	Media	DS		
Días de ventilación mecánica	16.05	15.0	3.6	2.9	6.22	0.000
Semanas de edad gestacional	29.7	2.26	30.6	2.26	-1.7	0.099
Peso al nacimiento (g)	1002.2	205.3	1150.6	236.4	-2.85	0.006
Total de pacientes	33 (45.8%)		39 (54.2)			

Fuente: Archivo Clínico Instituto Nacional de Perinatología

Tabla No. 2. Factores de riesgo presentes en el Grupo A y B.

Factor de riesgo	Con dexametasona	%*	Sin dexametasona	%*
Hiperbilirrubinemia	30	90.9	30	76.9
Asfixia al nacer	2	6.0	1	2.5
Hemorragia intraventricular G 3-4	2	6.0	1	2.5
Leucomalacia periventricular	7	21.2	0	0
Neuroinfección	4	12.1	2	5.1

Fuente: Archivo Clínico Instituto Nacional de Perinatología

\* % del total de pacientes del Grupo A y B respectivamente

Tabla No. 3. Efectos de la dexametasona sobre el crecimiento y desarrollo.

VARIABLE	RR	(IC 95%)	P
<b>Alteraciones en el crecimiento ( - 2 DS)</b>			
* Peso	7.75	(2.67-22.41)	0.00007
* Talla	6.20	(2.12-18.09)	0.0004
* Perímetro cefálico	6.78	(2.36-19.42)	0.0002
<b>Alteraciones neurológicas</b>			
* Amiel Tison ( $\leq$ 12 meses)	7.25	(2.31-22.7)	0.003
* Vojta ( $\leq$ 12 meses)	3.91	(1.45-10.50)	0.0056
* Clínica Mayo ( $>$ 12 meses)	4.76	(1.73-13.04)	0.0018
* MDI (Bayley)	2.40	(0.92-6.23)	0.070
* PDI (Bayley)	2.26	(0.87-5.85)	0.0895
* Alteración en la audición	14.25	(1.64-119.5)	0.0025
* Alteración en el lenguaje	3.48	(1.28-9.39)	0.0121
* Alteración oftalmológica	3.88	(1.19-12.60)	0.0190
* Alt. Potenciales auditivos	6.78	(0.75-61.35)	0.0541
* Alt. Estudio poligráfico	4.98	(0.95-25.92)	0.0121
* Parálisis Cerebral	2.66	(0.61-11.63)	0.179

MDI: Índice de Desarrollo Mental. PDI: Índice de Desarrollo Psicomotor.

### Análisis de Regresión Logística

Tabla No. 3. Factores de riesgo para alteración neurológica a través de la valoración de Amiel Tison a los 12 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq$  1,500 g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	Sig.	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.94	1.095	.102	11.782
Asfixia	.951	1.092	.067	17.802
HIV G 3-4	.854	.000	.000	3.68 E+36
Leucomalacia PV	.833	.001	.000	2.10E+26
Neuroinfección	.767	1.647	.061	44.564
Hiperbilirrubinemia	.871	.887	.208	3.775

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 4. Factores de riesgo para alteración neurológica a través de la valoración de Vojta a los 12 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.337	3.170	.301	33.356
Asfixia	.397	.322	.023	4.444
HIV G 3-4	.498	3.436	.097	121.557
Leucomalacia PV	.283	.225	.015	3.427
Neuroinfección	.119	.087	.004	1.875
Hiperbilirrubinemia	.743	.776	.170	3.537

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 5. Factores de riesgo para alteración neurológica a través de la exploración neurológica de la Clínica Mayo a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.564	1.998	.190	20.956
Asfixia	.776	.678	.047	9.840
HIV G 3-4	.424	4.297	.120	153.759
Leucomalacia PV	.589	.463	.028	7.583
Neuroinfección	.157	.107	.005	2.354
Hiperbilirrubinemia	2.42	.405	.089	1.840

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 6. Factores de riesgo para alteración en el Índice de Desarrollo Mental a través de la valoración de Bayley a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.255	2.698	.488	14.915
Asfixia	.672	.527	.027	10.272
HIV G 3-4	.794	8857	.000	.000
Leucomalacia PV	.815	.000	.000	4.04
Neuroinfección	.752	.000	.000	.000
Hiperbilirrubinemia	.783	.810	.180	.3636

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 7. Factores de riesgo para alteración en el Índice de Desarrollo Psicomotor a través de la valoración de Bayley a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.308	2.380	.449	12.607
Asfixia	.975	1.048	.053	20.578
HIV G 3-4	.795	8900443.6	.000	.000
Leucomalacia PV	.830	.000	.000	8.33E+27
Neuroinfección	.759	.000	.000	.000
Hiperbilirrubinemia	2.41	.412	.094	1.815

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 8. Factores de riesgo para alteración en la audición a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	0.18	.060	.006	.615
Asfixia	.946	21694.984	.000	8.279+130
HIV G 3-4	.932	31850.999	.000	1.759+107
Leucomalacia PV	.303	.254	.019	3.439
Neuroinfección	.908	34386.064	.000	.000
Hiperbilirrubinemia	.895	.000	.000	.000

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 9. Factores de riesgo para alteración en el lenguaje a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.065	.289	.077	1.080
Asfixia	.521	.433	.034	5.575
HIV G 3-4	.645	2.030	.100	41.225
Leucomalacia PV	.689	.653	.081	5.246
Neuroinfección	.716	1.571	.138	17.936
Hiperbilirrubinemia	.069	.134	.015	1.169

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 10. Factores de riesgo para alteración en la valoración oftalmológica a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.367	.491	.105	2.298
Asfixia	.133	.133	.010	1.849
HIV G 3-4	.588	2.387	.103	55.549
Leucomalacia PV	.265	.304	.037	2.469
Neuroinfección	.527	.472	.046	4.829
Hiperbilirrubinemia	.894	1.127	.195	6.531

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 11 Factores de riesgo para alteración en los resultados de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.145	.156	.013	1.893
Asfixia	.896	1320.7	.000	.000
HIV G 3-4	.891	1967.7	.000	.000
Leucomalacia PV	.967	1.061	.063	17.822
Neuroinfección	.633	.474	.022	10.162
Hiperbilirrubinemia	.694	1.645	.138	19.582

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 12. Factores de riesgo para alteración en los resultados del estudio poligráfico a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.718	1.858	.065	53.386
Asfixia	.078	0.78	.003	1.374
HIV G 3-4	.559	.559	.012	11.204
Leucomalacia PV	.018	.018	.001	.525
Neuroinfección	.114	.114	.009	1.671
Hiperbilirrubinemia	.425	.425	.175	62.48

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 13. Factores de riesgo para Parálisis Cerebral Infantil a los 24 meses de edad gestacional corregida en recién nacidos de peso muy bajo al nacer ( $\leq 1,500$  g) con ventilación mecánica asistida. UCIN-INPer 1999-2000.

	p	Exp (B)	IC 95%	
			Alto	Bajo
Dexametasona	.593	.584	.081	4.205
Asfixia	.861	434.3	.000	1.77E+32
HIV G 3-4	.981	1.037	.051	20.903
Leucomalacia PV	.215	.243	.026	2.273
Neuroinfección	.611	.524	.043	6.313
Hiperbilirrubinemia	.900	.863	.086	8.618

Análisis de regresión logística.

Tabla No. 14. Comparación de resultados en crecimiento y neurodesarrollo de recién nacidos pretérmino que recibieron esquema de esteroide prenatal (primera parte).

VARIABLE	UCIN-INPer 1999-2000	Fitzhardinge 1974 <sup>14</sup>	Stark 2001 <sup>15</sup>	Shinwell 2000 <sup>16</sup>	Subhedar 2000 <sup>17</sup>
No. Pacientes	72 de 143	24 de 44	123 de 220	159 de 248	21 de 42
Edad de estudio	24 meses	12 meses	18 y 24 meses	53 ±18 meses	30 meses
<b>Alteraciones en el crecimiento</b>					
* Peso	7.75 (2.67-22.41)				
* Talla	6.20 (2.12-18.09)				
* Perímetro cefálico	6.78 (2.36-19.42)	1 de 28			
<b>Alteraciones neurológicas</b>					
* Amiel Tison (≤ 12 meses)	7.25 (2.31-22.7)				
* Vojta (≤ 12 meses)	3.91 (1.45-10.50)				
* Clínica Mayo (> 12 meses)	4.76 (1.73-13.04)		1.02 (0.5-1.8)		
* MDI (Bayley)	2.40 (0.92-6.23)		1.18 (0.8-1.7)	1.89 (1.27-2.81)	SDE
* PDI (Bayley)	2.26 (0.87-5.85)		0.84 (0.5-1.4)		SDE
* Alteración en la audición	14.25 (1.64-119.5)			SDE	SDE
* Alteración en el lenguaje	3.48 (1.28-9.39)			SDE	
* Alteración oftalmológica	3.88 (1.19-12.60)				SDE
* Alt. Potenciales auditivos	6.78 (0.75-61.35)				
* Alt. Estudio poligráfico	4.98 (0.95-25.92)	4 de 13			
* Parálisis Cerebral	2.66 (0.61-11.63)	1.5 (0.3-7.5)		3.21(1.82-5.66)	0

MDI: Índice de Desarrollo Mental. PDI: Índice de Desarrollo Psicomotor. SDE: sin diferencia estadísticamente significativa

Tabla No. 14. Comparación de resultados en crecimiento y neurodesarrollo de recién nacidos pretérmino que recibieron esquema de esteroide posnatal (segunda parte).

VARIABLE	UCIN-INPer 1999-2000	Yeh 1998 <sup>18</sup>	Cummings 1989 <sup>19</sup>	Hofkosh 1995 <sup>20</sup>	O'Shea 1999 <sup>21</sup>
No. Pacientes	72 de 143	133 de 270	23 de 36	44 de 78	93 de 118
Edad de estudio	24 meses	24 meses	6 y 15 meses	12 meses	variable
Alteraciones en el crecimiento					
* Peso	7.75 (2.67-22.41)			SDE	
* Talla	6.20 (2.12-18.09)				
* Perímetro cefálico	6.78 (2.36-19.42)			SDE	
Alteraciones neurológicas					
* Amiel Tison ( $\leq$ 12 meses)	7.25 (2.31-22.7)				
* Vojta ( $\leq$ 12 meses)	3.91 (1.45-10.50)				
* Clínica Mayo ( $>$ 12 meses)	4.76 (1.73-13.04)		0.83(0.36-1.95)		
* MDI (Bayley)	2.40 (0.92-6.23)	2.32(1.27-4.21)		P = 0.18	SDE
* PDI (Bayley)	2.26 (0.87-5.85)	1.31(0.83-2.07)		P = 0.14	SDE
* Alteración en la audición	14.25 (1.64-119.5)				
* Alteración en el lenguaje	3.48 (1.28-9.39)				
* Alteración oftalmológica	3.88 (1.19-12.60)				
* Alt. Potenciales auditivos	6.78 (0.75-61.35)				
* Alt. Estudio poligráfico	4.98 (0.95-25.92)				
* Parálisis Cerebral	2.66 (0.61-11.63)				3.75(1.13-12.4)

MDI: Índice de Desarrollo Mental. PDI: Índice de Desarrollo Psicomotor. SDE: sin diferencia estadísticamente significativa

Tabla No. 14. Comparación de resultados en crecimiento y neurodesarrollo de recién nacidos pretérmino que recibieron esquema de esteroide posnatal (tercera parte).

VARIABLE	UCIN-INPer 1999-2000	Vincer 1998 <sup>22</sup>	Ohlsson 1990 <sup>23</sup>	Jones 1995 <sup>24</sup>
No. Pacientes	72 de 143	20 de 20	24 de 25	209 de 287
Edad de estudio	24 meses	variable	variable	36 meses
<b>Alteraciones en el crecimiento</b>				
* Peso	7.75 (2.67-22.41)			1.26(0.63-2.51)
* Talla	6.20 (2.12-18.09)			
* Perímetro cefálico	6.78 (2.36-19.42)			
<b>Alteraciones neurológicas</b>				
* Amiel Tison ( $\leq$ 12 meses)	7.25 (2.31-22.7)			
* Vojta ( $\leq$ 12 meses)	3.91 (1.45-10.50)			
* Clínica Mayo ( $>$ 12 meses)	4.76 (1.73-13.04)		1.77(0.36-8.77)	
* MDI (Bayley)	2.40 (0.92-6.23)		SDE	
* PDI (Bayley)	2.26 (0.87-5.85)		SDE	
* Alteración en la audición	14.25 (1.64-119.5)			
* Alteración en el lenguaje	3.48 (1.28-9.39)			
* Alteración oftalmológica	3.88 (1.19-12.60)			
* Alt. Potenciales auditivos	6.78 (0.75-61.35)			
* Alt. Estudio poligráfico	4.98 (0.95-25.92)			
* Parálisis Cerebral	2.66 (0.61-11.63)	1.78(0.44-7.25)	SDE	1.21 (0.68-2.16)

MDI: Índice de Desarrollo Mental. PDI: Índice de Desarrollo Psicomotor. SDE: sin diferencia estadísticamente significativa