



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
“Isidro Espinosa de los Reyes”  
Subdirección de Neonatología**

**Monografía  
“Uso de Esteroides en el Recién Nacido”  
Tesis**

**Que para Obtener el Título de:  
Especialista en Neonatología**

**PRESENTA:**

**DRA. MARISOL MILLÁN JIMÉNEZ**

**DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA  
DIRECTOR DE TESIS**



INPer IER

MEXICO, D.F.

2010



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**  
**MONOGRAFÍA**  
**“USO DE ESTEROIDES EN EL RECIÉN NACIDO”**

**Med. Cir. Salvador Gaviño Ambriz**  
**Director de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

---

**Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera**  
**Subdirector del Servicio de Neonatología**  
**Profesor titular del curso de Especialización en Neonatología**  
**Director de Tesis**  
**Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”**

---

## **DEDICATORIA**

A todos los recién nacidos que han contribuido de manera tan importante a mi formación, a los presentes y a los que no lo están, por ser el elemento principal de la causa de esta vocación.

A Leonardo, el gordito pateador, por ser el principal estímulo para continuar en este camino y ser cada día mejor. Por que desde que estas en mi pensamiento, veo en cada bebe un pequeño Leo con muchas ganas de vivir y conocer el mundo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por estar siempre presente en cada instante de mí ser y darme siempre la oportunidad de continuar cumpliendo mis propósitos.

A mis padres, por haberme dado el maravilloso don de la vida, por dedicarme su vida, con tanto amor, y por tantas enseñanzas que han sido las bases para formar la persona que ahora soy.

A mis hermanos, porque siempre están presentes en las buenas y no tan buenas, por todos los momentos de alegría que me brindan, por todas las horas agradables de convivencia. Y por las que están por venir.

A mi familia, por que espero que sientan que este triunfo es de cada uno de ustedes.

A mi maestro, el Dr. Fernández Carrocera, por continuar siendo el pilar de esta institución, por todas sus enseñanzas y por ser un ejemplo a seguir.

A mis compañeros y amigos, por brindarme su invaluable apoyo y compañía durante estos años.

# INDICE

	Pág.
CAPÍTULO 1	
INTRODUCCION	1
CAPÍTULO 2	
MECANISMO DE ACCION DE LOS CORTICOSTEROIDES	3
a. Metabolismo de carbohidratos y proteínas	3
b. Metabolismo de lípidos	4
c. Equilibrio de líquidos y electrolitos	4
d. Sistema cardiovascular	4
e. Elementos formes de la sangre	4
f. Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras	4
CAPÍTULO 3	
EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS	6
CAPÍTULO 4	
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	9
CAPÍTULO 5	
USO DE ESTEROIDES EN EL RECIÉN NACIDO	11
a. Enfermedad pulmonar crónica	11
b. Extubación	21
c. Hipotensión	23
d. Cierre de conducto arterioso	29
e. Aspiración de meconio	30
CAPÍTULO 6	
CONCLUSIONES	33
CAPÍTULO 7	
BIBLIOGRAFÍA	35

# CAPITULO 1

## INTRODUCCIÓN

Los corticosteroides fueron prescritos inicialmente en recién nacidos prematuros desde los años cincuenta para el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria, publicándose el primer ensayo clínico en 1972.<sup>1-3</sup> Posteriormente se descubrió que no tenían ningún efecto benéfico sobre esta patología, más aun, en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, se encontró un incremento en el riesgo de presentar hemorragia intraventricular severa y problemas neurológicos, principalmente en los que se utilizaban dosis elevadas de dexametasona.<sup>1-3</sup>

Aproximadamente 20 años después, la dexametasona se usa por primera vez como tratamiento para recién nacidos con displasia broncopulmonar dependientes de ventilador después de las 3 semanas de vida. Se encontraron beneficios a corto plazo, con una mejoría en la función pulmonar, y facilitando la extubación endotraqueal, sin encontrar diferencias en la supervivencia. Durante los años noventas, el tratamiento con corticosteroides, principalmente con dexametasona, se volvió común en las unidades de cuidados intensivos neonatales, principalmente en recién nacidos para prevención de displasia broncopulmonar. Todos los efectos adversos encontrados parecían ser transitorios y resolvían después de discontinuar el medicamento. Sin embargo al paso de los años se realizan estudios de seguimiento a largo plazo demostrando un incremento en el riesgo de alteraciones neurológicas en aquellos recién nacidos tratados con dexametasona.<sup>2,3</sup>

Por otro lado, la hidrocortisona se ha empleado con mayor frecuencia en la medicina neonatal en el tratamiento o prevención de la hipotensión resistente a vasopresores, en la falla a la extubación, entre otros usos.<sup>4-9</sup> La hipotensión severa y prolongada con una alteración del flujo sanguíneo cerebral y su autorregulación se han asociado a un incremento en la mortalidad y morbilidad a nivel del sistema nervioso central en los recién nacidos prematuros críticamente enfermos, por lo cual se han realizado intentos para determinar qué intervenciones pueden llevar a una mejoría en la presión arterial, en el gasto cardíaco y en la perfusión de los órganos en este tipo de pacientes.<sup>5,6</sup> En la mayoría de estos pacientes con hipotensión, la administración de volumen y el uso temprano de dopamina o epinefrina son efectivos en estabilizar el estado cardiovascular y la función renal. Sin embargo, un subgrupo de pacientes prematuros y de término con hipotensión no responden a dosis bajas o medias de inotrópicos vasopresores. En recién nacidos pretérmino y de término enfermos críticamente, con resistencia a vasopresores, la administración de dosis bajas de esteroides ha demostrado repetidamente mejoría en la presión arterial y la función renal.<sup>5,6,9</sup>

A pesar de los avances médicos, el parto prematuro sigue presentándose en un 7 a 10% de todos los embarazos. Los nacimientos prematuros representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones congénitas.<sup>10</sup>

La morbilidad asociada a este tipo de nacimientos, como el síndrome de insuficiencia respiratoria, la hemorragia intraventricular, la enterocolitis necrosante, y la displasia broncopulmonar, es alta. Los esteroides prenatales han sido utilizados por más de tres décadas con el afán de reducir la frecuencia de complicaciones neonatales, principalmente en el síndrome de insuficiencia respiratoria. Estos efectos benéficos de los esteroides antenatales sobre la maduración pulmonar han sido informados desde 1972 con buenos resultados.<sup>10,11</sup>

Los corticoides antenatales aplicados a la madre con riesgo de nacimiento pretérmino aceleran el desarrollo pulmonar fetal, resultando en un incremento del tejido pulmonar, surfactante alveolar y cambios estructurales que aumentan la respuesta postnatal al tratamiento con surfactante. La evidencia demuestra que esta terapéutica reduce significativamente el riesgo de insuficiencia respiratoria, la hemorragia intraventricular y la mortalidad en general de los recién nacidos prematuros.<sup>11</sup> La administración de un esquema completo, con dexametasona o betametasona, entre las 48 horas y los siete días previos al nacimiento, es claramente eficaz. Sin embargo diversos autores han señalado los efectos adversos potenciales que tienen los esquemas múltiples de esteroides sobre el crecimiento fetal, cerebral y en la mortalidad perinatal (tales como supresión transitoria de la función adrenal, tanto fetal como materna, aumento del riesgo de hipoglucemia fetal, posible detención del crecimiento intrauterino y aumento en la incidencia de infección postparto). En el 2005, Fernández Carrocera y col.<sup>10</sup> realizan un estudio retrospectivo en un periodo de dos años, en donde comparan la morbimortalidad de recién nacidos prematuros que recibieron uno o más esquemas de esteroides antenatales, sin encontrar diferencias significativas.<sup>10</sup>



## CAPITULO 2

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES

Las funciones de los corticosteroides son muchas y están difundidas. Sus diversos efectos incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos, preservación de la función normal de los sistemas cardiovascular e inmunitario, riñones, músculo estriado, así como los sistemas endocrino y nervioso, además, por mecanismos que aún no se entienden por completo, permiten al organismo resistir circunstancias que generan estrés.<sup>12</sup> Inicialmente, los efectos de los corticosteroides se consideraban fisiológicos (acciones a dosis correspondientes a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicos (efectos observados ante dosis que exceden la producción diaria normal). Conceptos más recientes sugieren que sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores también proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que muchos de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuyen el tono vascular y podrían conducir a un colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales. Esta hipótesis recibe apoyo por el hecho de que la velocidad de producción diaria de cortisol puede aumentar mucho en situaciones de estrés intenso.<sup>12</sup>

Los corticosteroides se agrupan según sus potencias relativas en la retención de sodio, en las acciones sobre el metabolismo de carbohidratos (depósito de glucógeno en hígado y gluconeogénesis), y en sus efectos antiinflamatorios. Las potencias basadas en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa son estrechamente paralelas con aquellas para efectos antiinflamatorios. Las acciones sobre la retención de sodio y los efectos sobre el metabolismo de carbohidratos/antiinflamatorias, no muestran relación cercana. Con base en esas potencias diferenciales, los corticosteroides tradicionalmente se dividen en mineralocorticoides y glucocorticoides. Aun así, es necesario recordar que diversos esteroides que se clasifican de manera predominante como glucocorticoides, como el cortisol y la prednisona, también poseen actividad mineralocorticoide moderada pero importante. Dentro de los mecanismos generales de los efectos de los corticosteroides se encuentran los siguientes:<sup>12</sup>

- *Metabolismo de carbohidratos y proteínas*

Estos efectos pueden considerarse como protectores de los tejidos dependientes de glucosa contra la inanición, lográndose al estimular el hígado para la formación de glucosa a partir de aminoácidos y glicerol, y mediante el estímulo del depósito de glucosa como glucógeno hepático. En la periferia, disminuyen la utilización de glucosa (principalmente en tejido adiposo, piel, fibroblastos, timocitos y polimorfonucleares), aumentan la desintegración de

proteínas y activan la lipólisis, con lo que se proporcionan aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado consta de incremento de la glucemia.<sup>12</sup>

- *Metabolismo de lípidos*

Se ha establecido este efecto mediante dos mecanismos: redistribución de grasa corporal y facilitación del efecto de otros compuestos (como la hormona del crecimiento y agonistas beta adrenérgicos) en la inducción de la lipólisis en adipocitos con incremento resultante de ácidos grasos libres.<sup>12</sup>

- *Equilibrio de electrolitos y agua*

Los corticosteroides con mayor efecto a este nivel son los mineralocorticoides, sin embargo, los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos por acciones permisivas sobre la función tubular y efectos que conservan la filtración glomerular. También generan múltiples efectos sobre el metabolismo del calcio. En el intestino, interfieren con la captación de calcio; hay incremento de la excreción del mismo en riñones, conduciendo a un decremento en las reservas corporales totales de calcio (lo cual junto con otras acciones de los glucocorticoides como el bloqueo de la actividad de los osteoblastos, el incremento de la secreción de hormona paratiroidea que incrementa la acción de los osteoclastos para reabsorción ósea, puede llevar a complicaciones óseas importantes por disminución de la densidad ósea).<sup>12</sup>

- *Sistema cardiovascular*

Aun se desconocen los mecanismos fundamentales en el desarrollo de hipertensión inducida por corticosteroides. Las acciones más notorias dependen de cambios en la excreción de sodio inducidos por mineralocorticoides. El segundo efecto importante es aumentar la reactividad vascular a otras sustancias vasoactivas, aumentando la expresión de receptores adrenérgicos en la pared vascular.<sup>12</sup>

- *Elementos formes de la sangre*

Los corticosteroides ejercen efectos menores sobre el contenido de hemoglobina y eritrocitos en sangre. También afectan los leucocitos circulantes, originando un menor número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos en la circulación. Una dosis única de hidrocortisona puede generar una disminución de estas células en el transcurso de cuatro a seis horas. En contraste, aumentan la cifra de polimorfonucleares circulantes como resultado de incremento de la liberación a partir de la médula ósea, velocidad disminuida de eliminación desde la circulación, y aumento de la desmarginación desde las paredes vasculares.<sup>12</sup>

- *Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras*

Además de sus efectos sobre el número de linfocitos, los glucocorticoides alteran profundamente sus reacciones inmunitarias. Inhiben la producción de factores producidos por múltiples células, responsables de la generación de la reacción inflamatoria. Por lo tanto, hay decremento de la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, secreción disminuida de enzimas lipolíticas y

proteolíticas, menor extravasación de leucocitos y fibrosis disminuida. También ejercen efectos profundos sobre reacciones inmunitarias del huésped por sus efectos sobre la producción de citocinas. Los factores que son inhibidos son: interferón  $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6), y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Se ha sugerido también que la relación que existe entre el sistema inmune y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal constituye un mecanismo por el cual los glucocorticoides funcionan en la reacción al estrés. Al bloquear profundamente múltiples sitios del sistema inmunitario, los glucocorticoides protegen al organismo contra las consecuencias de una reacción inflamatoria completa que pueda poner en peligro la vida.<sup>12</sup>

Los corticosteroides producen sus efectos por medio de la unión a los receptores para glucocorticoides alterando la transcripción de un número de genes, uniéndose directamente al DNA en sitios específicos en la región promotora de algunos genes e interactuando directamente con factores de transcripción. Algunas proteínas proinflamatorias tienen reducida su expresión, y muchas proteínas antiinflamatorias tienen su expresión inducida por los corticosteroides. Las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides son las menos entendidas, sin embargo existen otras acciones en el pulmón en desarrollo que son importantes.<sup>4,3</sup>

La expresión de los receptores para glucocorticoides ocurre tempranamente, en el segundo mes de gestación del pulmón fetal, particularmente en el epitelio de las ramas bronquiales y de los canalículos de los sacos terminales, sugiriendo un rol regulatorio de los glucocorticoides en el desarrollo del pulmón. Cuando se ha administrado corticosteroides a macacos en la etapa prenatal, se acelera la maduración pulmonar, disminuyendo la cantidad de tejido intersticial y reduciendo el grosor de la pared, facilitando el intercambio gaseoso. En modelos de ratas, sin embargo, la administración de esteroides postnatales resulta en una aceleración transitoria del adelgazamiento de la pared alveolar, con regresión a un estado más inmaduro. También alteran la septación normal alveolar, resultando en un número reducido de alveolos que son más grandes de lo normal. Diversos estudios en animales y humanos han querido demostrar el uso de los corticosteroides para inducir la madurez del sistema del surfactante. Estudios en animales han demostrado que la maduración del surfactante involucra regulación transcripcional y postranscripcional de genes asociados al surfactante, incluyendo a aquellos que controlan la expresión de las proteínas del surfactante y la sintetasa de los ácidos grasos, que son indispensables para la síntesis de fosfolípidos.<sup>4,3</sup>

## CAPITULO 3

### EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS

Actualmente existe suficiente evidencia de que la administración de corticosteroides postnatales está asociada a aparición de complicaciones a corto y largo plazo.<sup>2,11,13-17</sup>

Para finales de la década de los noventas, diversos estudios de seguimiento arrojaron evidencia de alteraciones en el neurodesarrollo, especialmente en recién nacidos tratados tempranamente (por menos de 4 días) con dexametasona.

La causa precisa de estos problemas de neurodesarrollo aun es incierta, sin embargo existen algunas hipótesis.<sup>2,18</sup>

Las dosis farmacológicas comúnmente usadas son 10-15 veces más altas que las estimadas en la secreción fisiológica de cortisol en los recién nacidos. Se ha observado que existe una vida media más prolongada de la dexametasona en recién nacidos, comparada con niños más grandes y adultos, sin embargo existe información limitada de la farmacocinética en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Altos niveles de dexametasona pueden ser responsables del incremento del riesgo de efectos adversos.<sup>4,13,17,18</sup>

Algunos de los efectos adversos más frecuentemente asociados con la administración de dexametasona a corto plazo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Efectos Adversos Asociados al uso de Esteroides

<b>EFFECTOS ADVERSOS CON EL USO DE ESTEROIDES</b>	
HIPERTENSIÓN	HIPERTROFIA MIOCARDICA
HIPERGLICEMIA	HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL
PERFORACIÓN INTESTINAL	MAYOR RIESGO DE SEPSIS
MENINGITIS	HIPERTRIGLICERIDEMIA
MAYOR CATABOLISMO PROTEICO	INCREMENTO AC. GRASOS LIBRES
POBRE CRECIMIENTO SOMÁTICO	SUPRESIÓN EJE PITUITARIO-ADRENAL

La administración de dexametasona por más de 7 días se ha asociado a supresión adrenal, propiciando niveles basales de cortisol bajos, con una menor

respuesta al estímulo hormonal adrenocorticotropo.<sup>13,14</sup> El eje hipotálamo-pituitario-adrenal se recupera después de 4 semanas de suspendida la terapia con esteroide.<sup>13,14</sup>

En algunos ensayos se reporta un riesgo incrementado de perforación intestinal, principalmente con la administración de dexametasona en las primeras 48 horas de vida, y con el uso de hidrocortisona como tratamiento profiláctico.<sup>4,11,13,16,17</sup> Ésta complicación coincide con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, que disminuyen la perfusión intestinal. La concentración de cortisol basal y la estimulada por ACTH por arriba de la media poco después del nacimiento aparentemente se asocia con un riesgo elevado de perforación gastrointestinal en niños tratados con hidrocortisona.<sup>19</sup> La administración de corticosteroides acelera el desarrollo normal de la mucosa gastrointestinal, produciendo hipertrofia de la mucosa y adelgazamiento del musculo liso. Además, una citocina proinflamatoria inactiva la enzima limitante del catabolismo del cortisol en el epitelio intestinal. El incremento local de corticosteroides y la disminución de las prostaglandinas predisponen a la perforación intestinal (Fig.I).<sup>11, 15</sup>

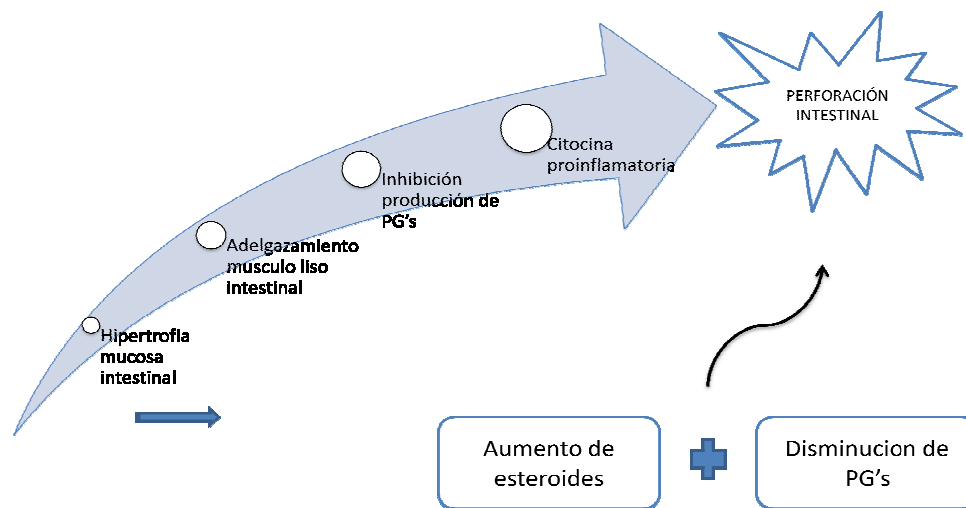


Fig. I. Fisiopatología de la Perforación Intestinal por uso de Corticosteroides

En recién nacidos de muy bajo peso al nacer, el uso de hidrocortisona a dosis baja, evitó la presencia de perforación gastrointestinal. Peltoniemi y col.<sup>4</sup>

encontraron que la medición de los niveles de cortisol sérico previo al inicio del tratamiento se relacionaba al resultado del tratamiento y el riesgo de perforación gastrointestinal. El tratamiento con hidrocortisona después de las 2 primeras semanas de vida puede evitar el efecto interactivo de la hidrocortisona con la indometacina, reduciendo el riesgo de perforación gastrointestinal considerablemente.<sup>4</sup>

A pesar de que en algunos individuos se ha informado que se incrementa el riesgo de sepsis con el tratamiento esteroide,<sup>20</sup> no se ha demostrado un mayor riesgo de presentar sepsis o enterocolitis en los recién nacidos bajo tratamiento con dexametasona e hidrocortisona.<sup>16</sup> Se ha asociado a una menor velocidad de crecimiento de los miembros inferiores y menor ganancia ponderal, el cual se ha visto que se recupera después de la suspensión del medicamento. También se ha relacionado con un mayor riesgo de parálisis cerebral o anomalías del desarrollo neuromotor.<sup>11,13,16,17</sup>

Después de los reportes iniciales en los años ochentas, que sugerían beneficios a corto plazo con el uso de esteroides en niños dependientes de ventilador, la dexametasona se convirtió en el medicamento más usado para la prevención o el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica. El uso rutinario de la dexametasona continuó hasta 1998, cuando Yeh y col.<sup>21</sup> publicaron los resultados de un gran estudio multicéntrico que mostró una mayor incidencia en la disfunción del neurodesarrollo en neonatos tratados con dexametasona comparados con controles. Aparecieron otras publicaciones de efectos negativos a largo plazo con dexametasona, disminuyendo su prescripción médica. Existen múltiples estudios acerca de la presencia de secuelas negativas en el neurodesarrollo a largo plazo con el tratamiento con dexametasona, encontrando hallazgos en estudios de imagen con un menor volumen de tejido cerebral, del tejido cerebelar, y disminución de la sustancia gris subcortical en los recién nacidos tratados con una dosis moderadamente baja de dexametasona después de los 28 días de vida.<sup>22</sup>

La Academia Americana de Pediatría en el 2002 recomendó que el uso de esteroides postnatales se reservara únicamente para circunstancias clínicas excepcionales.<sup>18</sup> Sin embargo, un estudio prospectivo reciente realizado en California, mostró que un 19.3% de los niños menores de 1500 g aun reciben esteroides por diversas causas.<sup>5</sup>

## CAPITULO 4

### SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Existen reportes de seguimiento basados en la serie del uso de hidrocortisona de 1972 en la alteración del curso o pronóstico de niños con SDR.<sup>24</sup> En niños que murieron a los 2 meses de nacimiento, una autopsia reveló ninguna diferencia en hígado, riñón, glándulas adrenales, timo, corazón y bazo atribuible al tratamiento con esteroides. Sin embargo existió una asociación significativa con la presencia de hemorragia intraventricular en asociación con la administración de hidrocortisona. Al año de vida, 24 sobrevivientes (12 de cada grupo, hidrocortisona y placebo) se examinaron, existió una tendencia incrementada de incidencia de anomalías gruesas electroencefalográficas y neurológicas entre los pacientes que recibieron hidrocortisona, pero la escala de desarrollo Griffiths mostró un desarrollo en el coeficiente normal. Sin embargo otros análisis revelaron una diferencia sustancial en el desarrollo motor grueso con una puntuación menor en el grupo de la hidrocortisona. En otros estudios de recién nacidos prematuros tratados con altas dosis de hidrocortisona, con valoración a los 5-6 años de vida, requirieron más frecuentemente educación especial y tuvieron un peor pronóstico neurológico que el grupo control.<sup>4</sup>

Existen estudios que reportan evaluación de los efectos adversos a largo plazo en el comportamiento y metas motoras en niños en edad escolar que recibieron dexametasona o hidrocortisona para tratamiento de enfermedad pulmonar crónica. Los pacientes tratados con dexametasona tuvieron más problemas motores comparados con los niños que no recibieron esteroides, mientras que los resultados de los pacientes tratados con hidrocortisona no difirieron con el grupo de pacientes que no recibió esteroides.<sup>23,25</sup>

Existen diversas hipótesis de el por qué la hidrocortisona puede no estar asociada con déficit neurológico a largo plazo, a diferencia de la dexametasona (Tabla 2).<sup>4,11,17,18</sup>

Tabla 2. Características de los Esteroides Asociadas a Daño Neurológico

	<b>DEXAMETASONA</b>	<b>HIDROCORTISONA</b>
<b>POTENCIA ANTIINFLAMATORIA</b>	MAYOR	MENOR
<b>DOSIS</b>	MAYOR	MENOR
<b>RECEPTORES CEREBRALES</b>	GLUCOCORTICOIDES	MINERALOCORTICOIDES
<b>EFFECTOS NEURONALES</b>	APOPTOSIS CEL. HIPOCAMPO	PROTECCIÓN VS APOPTOSIS
<b>VIDA MEDIA</b>	36-72 HR	8-12 HR
<b>PRESERVATIVO</b>	BISULFITO DE SODIO	

La dexametasona es un glucocorticoide sintético con una acción antiinflamatoria 25-30 veces más potente que la hidrocortisona. La dosis típica de esta última es mucho menor que la de dexametasona en muchos estudios.<sup>11,18</sup> Esto también se refleja en las pocas complicaciones a corto plazo con el uso de hidrocortisona comparado con la dexametasona. En el cerebro, la dexametasona se une preferentemente a los receptores para glucocorticoides; la hidrocortisona se une a los receptores mineralocorticoides. Estudios en animales han demostrado que la activación de los receptores para glucocorticoides lleva a efectos adversos neuronales. En un modelo de células neuronales, la estimulación del receptor para glucocorticoides, con el tratamiento con dexametasona (a altas dosis), promueve la apoptosis de las células granulares en el hipocampo, mientras la estimulación del receptor para mineralocorticoides, como ocurre con el tratamiento con hidrocortisona (a bajas dosis), protege contra la apoptosis. Las acciones opuestas de estos receptores en la supervivencia neuronal resultan de su habilidad de influenciar la expresión de los miembros de la familia de genes bcl-2 (componentes mayores del patrón apoptótico). Se ha propuesto otro mecanismo. La enzima 11 $\beta$ hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2, la cual cataliza la inactivación rápida del cortisol a derivados 11-keto inertes, es abundante en el cerebro en desarrollo. Se piensa que puede proteger el sistema nervioso en desarrollo contra las consecuencias deletéreas de la sobreexposición a glucocorticoides, así como en el tratamiento temprano con hidrocortisona.<sup>4,11,18</sup> La vida media de la dexametasona es de 36-72 horas en contraste con 8-12 horas de la hidrocortisona, por lo tanto puede existir un menor riesgo de acumulo del medicamento con hidrocortisona.<sup>4,18</sup>

El agente preservativo de la dexametasona, el cual es utilizado para control de la degeneración oxidativa y de microorganismos, es el bisulfito de sodio. La exposición de las líneas neuronales (en células mesencefálicas de ratas) a altos niveles de bisulfito de sodio inducen una disminución de la viabilidad tiempo-dependiente. Los sulfitos han demostrado ser tóxicos in vitro en neuronas e in vivo en el cerebro de ratones bebés de 3-5 días de vida.<sup>4,11</sup>



## CAPITULO 5

### USO DE ESTEROIDES EN EL RECIEN NACIDO

Con el transcurso de los años se ha planteado el tratamiento de diversas patologías neonatales a base de esteroides. Entre las principales encontramos:

#### 1. ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA

En el recién nacido prematuro usualmente es definida como la necesidad persistente de oxígeno, conjuntamente con cambios en la radiografía de tórax a los 28 días de edad postnatal o bien a una edad gestacional corregida de 36 semanas.<sup>26,27</sup> La enfermedad pulmonar crónica se asocia a morbilidad respiratoria importante a largo plazo, utilización elevada de los servicios de salud y un riesgo alto de pobre desarrollo a largo plazo.<sup>14,26</sup>

Los esteroides se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica desde los años cincuentas. Este periodo de uso de esteroides ha pasado por varias etapas: desde entusiasmo inicial, uso general, sobreuso, reportes de algunos efectos adversos, miedo, y guías de uso restrictivas. Los primeros estudios se basaban en la observación de que los esteroides estimulaban el desarrollo pulmonar y la síntesis de surfactante.<sup>18</sup>

Desde la primera descripción de Northway de la displasia broncopulmonar, el escenario ha cambiado drásticamente, ya que en la actualidad se encuentra un mayor número de recién nacidos con mayor inmadurez, los cuales en los primeros días de vida se encuentran con requerimientos mínimos de oxígeno y ventilación gracias al uso del factor surfactante. Previamente en la displasia broncopulmonar clásica existía destrucción del tejido pulmonar, causado por factores relacionados a ventilación agresiva, con reparación subsecuente con fibrosis. Últimamente se ha documentado la nueva displasia, en donde existe menor fibrosis, y el principal mecanismo de lesión aparentemente es una alteración en el desarrollo normal del alveolo.<sup>26,28</sup> Los recién nacidos con esta patología tienen menor cantidad de alveolos, los cuales son mas grandes que aquellos que están sin enfermedad.<sup>26</sup>

El primer ensayo clínico controlado del uso de esteroides postnatales fue realizado por Baden y cols. en 1972,<sup>1</sup> con el objetivo de evaluar la habilidad de la hidrocortisona administrada en la etapa postnatal para alterar el curso o la evolución de recién nacidos con síndrome de insuficiencia respiratoria. Se administró hidrocortisona en las primeras 24 horas de vida para estimular la síntesis de surfactante, sin embargo, no se detectó ningún beneficio. Más aun, en

el seguimiento de estos pacientes se detectó un riesgo incrementado de hemorragia intraventricular severa y problemas neurológicos.<sup>1</sup>

Posterior a la presencia de falla temprana, se reconoce la importancia de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad pulmonar crónica,<sup>28</sup> en particular de la dexametasona, además de que se observó mejoría a corto plazo en la mecánica pulmonar, principalmente en recién nacidos con peso menor a 1,000 g.<sup>18</sup> Esto ocasionó el uso rutinario de la dexametasona en el tratamiento e incluso la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en los años ochentas y noventas. Se obtuvo un éxito tal que incluso a los recién nacidos que no requerían ventilación mecánica se administraba dexametasona a dosis bajas para evitar la prolongación del uso del oxígeno. Sin embargo, salieron a la luz informes de efectos adversos serios a corto y largo plazo, como perforación intestinal, falla de medro, retraso de neurodesarrollo, y parálisis cerebral.<sup>18,29</sup>

La inflamación que lleva al daño alveolar y de vías aéreas es un factor importante en el desarrollo de displasia broncopulmonar.<sup>13,29</sup> Existen diversos factores que inducen respuesta inflamatoria, como lo son la ventilación, infecciones, oxígeno, etc. Existe una fuerte asociación entre la infección corioamniótica y la enfermedad pulmonar crónica, siendo el microorganismo más involucrado el *Ureaplasma urealyticum*; sin embargo, el tratamiento de los recién nacidos con infección confirmada por este microorganismo en el tracto respiratorio inferior no ha demostrado una reducción en el riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar. La sepsis y todo tipo de infecciones respiratorias en los pacientes bajo ventilación mecánica son un factor importante para la aparición de respuesta inflamatoria.<sup>23</sup> Los recién nacidos pretérmino, que pueden tener inmadurez del desarrollo de su eje hipotalámico-pituitario-adrenal y una disminución de la respuesta del cortisol al estrés, pueden ser particularmente vulnerables a los efectos de la lesión inflamatoria (Fig.II).<sup>13</sup>

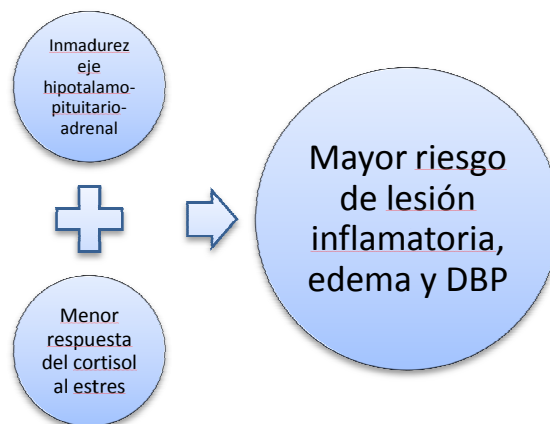


Fig. II. Factores de Riesgo para desarrollo de Lesión Pulmonar

Los niveles de cortisol basales o postestimulación bajos durante la primera semana de vida se han asociado con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, y con inflamación pulmonar y edema. La actividad adrenocortical baja también se asocia a hipotensión y aumento de riesgo de persistencia de conducto arterioso. De entre los múltiples factores que influyen el metabolismo del cortisol, los esteroides prenatales pueden suprimir los niveles de cortisol poco después del nacimiento.<sup>19</sup>

Los pacientes con niveles de cortisol por debajo de la media poco después del nacimiento tienden a tener riesgo elevado de displasia broncopulmonar y una respuesta favorable a hidrocortisona. Se propone que las concentraciones de cortisol por debajo de la media puede identificar aquellos recién nacidos con alto riesgo que se beneficien de terapia con hidrocortisona.<sup>19</sup>

Por estas razones, ha parecido razonable el uso de antiinflamatorios esteroideos para la prevención de la displasia broncopulmonar.<sup>13</sup>

Estudios clínicos han demostrado disminución de los marcadores inflamatorios y supresión de las reacciones inflamatorias mediadas por citocinas en el lavado broncoalveolar de recién nacidos prematuros tratados con dexametasona. Además, los corticosteroides se han asociado a numerosos beneficios fisiológicos en el pulmón, incluyendo incremento en la síntesis de surfactante, incremento en la actividad beta adrenérgica, incremento en la producción de antioxidantes, estabilización de membranas celulares y lisosomales, e inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. También se ha demostrado una mejoría en la función pulmonar de forma aguda, con incremento de la complianza dinámica y disminución de la resistencia pulmonar con 12 horas de tratamiento con dexametasona (Fig.III).<sup>13</sup>

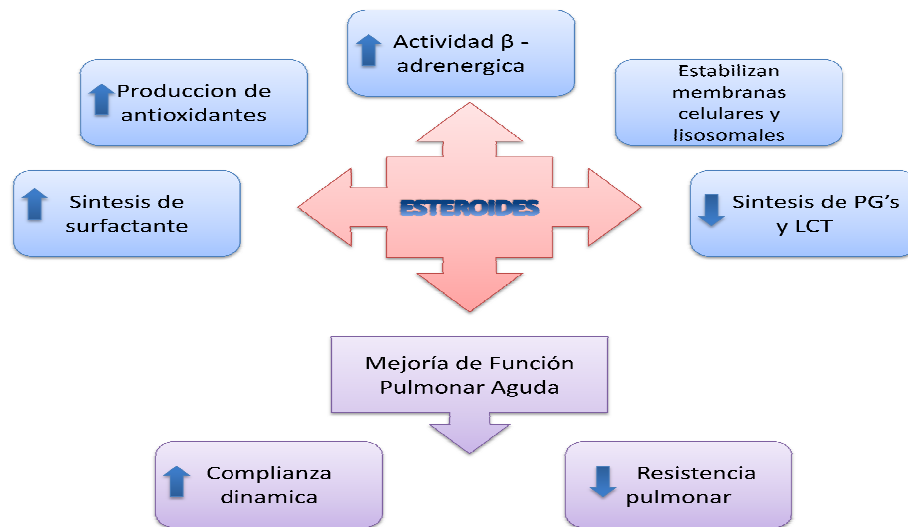


Fig. III. Efectos de los Esteroides a Nivel Pulmonar

La dexametasona en los recién nacidos prematuros no ha mostrado un efecto significativo en la mortalidad en ninguna de las modalidades de tratamiento. Sin embargo se ha encontrado una disminución de la mortalidad en pacientes tratados con dexametasona a menos de 48 horas de vida con cursos más largos de tratamiento. Se ha considerado el tratamiento temprano, antes del establecimiento de una inflamación significativa, sin embargo, este periodo de tiempo se ha relacionado con un mayor índice de efectos adversos, principalmente perforación gastrointestinal, parálisis cerebral y alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo.<sup>13</sup>

Se han publicado diversos reportes de la administración de hidrocortisona para la prevención y el tratamiento de la displasia broncopulmonar.

Como previamente se menciona, el primer estudio publicado del uso de hidrocortisona fue en 1972 por Baden y col.,<sup>1</sup> evaluando la habilidad de la hidrocortisona postnatal para alterar el pronóstico de los pacientes con enfermedad de membrana hialina. En los 44 pacientes estudiados (con edad gestacional media de 32.5 semanas) se administró hidrocortisona o placebo (lactosa) en las primeras 24 horas de vida. La dosis empleada fue de 15 mg/kg de peso dos veces al día por un día. No se encontraron efectos sobre PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, necesidad de ventilación mecánica o supervivencia.<sup>1</sup>

No se publicaron mas estudios hasta 1999. Watterberg y col.<sup>6</sup> incluyeron 40 recién nacidos prematuros en un estudio piloto randomizado para probar si el tratamiento temprano con bajas dosis de hidrocortisona por 12 días, iniciado antes de las 48 horas de vida, incrementaría la supervivencia sin displasia broncopulmonar. La dosis empleada fue de 1 mg/kg/día por 9 días, posteriormente 0.5 mg/kg/día por 3 días, administrando el tratamiento por un total de 12 días. Se administró dentro de las primeras 48 horas de vida. Se encontró que muchos recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer mostraban evidencia bioquímica de insuficiencia adrenal en la primera semana de vida, correlacionándose posteriormente al desarrollo de displasia broncopulmonar. La insuficiencia adrenal también se asocia a respuestas inflamatorias amplificadas, ya que el cortisol es esencial para la resolución de la inflamación. Los recién nacidos que desarrollaron displasia broncopulmonar demostraron tener niveles más altos de indicadores de inflamación pre y postnatales. De entre los pacientes tratados con hidrocortisona, el 60% sobrevivió sin oxígeno suplementario las 36 semanas de edad postmenstrual en contraste con un 35% del grupo placebo. El tratamiento con hidrocortisona disminuyó el número de días con O<sub>2</sub>, días de ventilador y necesidad de oxígeno al alta. Las complicaciones adversas a corto plazo fueron similares en los dos grupos.<sup>6</sup>

En un estudio multicéntrico realizado por Watterberg en el 2004,<sup>2</sup> siguiendo al estudio piloto en 1999, proponiendo que la inflamación vista en los recién nacidos con displasia broncopulmonar refleja una función adrenal inadecuada en un escenario de enfermedad aguda, y que el uso de reemplazo de cortisol a dosis bajas puede disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar y mejorar la estabilidad en el periodo neonatal inmediato. Se incluyeron pacientes con ventilación mecánica con peso entre 500-999 g entre las 12 y 48 horas de vida. Se

utilizo hidrocortisona a dosis de 1 mg/kg por día por 12 días seguido de 0.5 mg/kg por día por 3 días (estudios previos sugieren que esta dosis da niveles plasmáticos de cortisol semejantes a las concentraciones fisiológicas en situaciones de estrés). La investigación se detuvo por la presencia de perforación gastrointestinal espontánea en el grupo que recibió tratamiento con hidrocortisona. De la población total, el tratamiento profiláctico de la insuficiencia adrenal no mejoró la supervivencia sin displasia broncopulmonar o la mortalidad a las 36 semanas de edad postmenstrual. Sin embargo, de los pacientes expuestos a corioamnioitis, la hidrocortisona disminuyó marcadamente la mortalidad y mejoró la supervivencia sin enfermedad pulmonar crónica (probablemente porque la inflamación prenatal promueve la maduración del pulmón resultando en una menor severidad de enfermedad pulmonar aguda). Cuando ocurre inflamación en el periodo postnatal (por ejemplo por uso de ventilación mecánica o infección agregada), la inflamación prenatal parece que amplifica la lesión pulmonar, promoviendo el desarrollo de displasia broncopulmonar (también apoyada por los bajos niveles de cortisol sérico). Concluyendo que los recién nacidos con antecedente de corioamnioitis pueden beneficiarse más con terapia con hidrocortisona a dosis bajas sin incrementar el riesgo de los efectos adversos.<sup>2</sup>

Peltoniemi y col.<sup>19</sup> publican un ensayo clínico en el 2005, donde investigaron el efecto del tratamiento temprano con hidrocortisona en la supervivencia sin displasia broncopulmonar en niños menores de 30 semanas y su correlación con las concentraciones séricas de cortisol. La hidrocortisona se inició dentro de las primeras 36 horas de vida y se administró por 10 días: los primeros 2 días a 2 mg/kg, los siguientes 2 días a 1.5 mg/kg, los siguientes 6 días a 0.75 mg/kg. El esquema fue administrado de esta manera con la intención de utilizar inicialmente una dosis de estrés, reduciéndola posteriormente a niveles más fisiológicos, finalizando con niveles subfisiológicos para permitir una recuperación de la supresión adrenal. Este estudio se suspendió por la alta incidencia de perforación gastrointestinal en el grupo de hidrocortisona. Se observó una tendencia a menor presencia de displasia broncopulmonar en el grupo con hidrocortisona. Los pacientes tratados con hidrocortisona con valores de cortisol debajo de la media mostraron una supervivencia mayor sin displasia broncopulmonar. Los pacientes tratados con hidrocortisona que tenían concentraciones de cortisol arriba de la media tuvieron un mayor riesgo de perforación.<sup>19</sup>

Bonsante y cols. en el 2007,<sup>4</sup> realizaron un ensayo clínico randomizado doble ciego en 50 recién nacidos prematuros con ventilación mecánica (500-1249g). Se administró hidrocortisona en las primeras 48 horas de vida, a dosis de 1 mg/kg por 9 días, seguido de 0.5 mg/kg por 3 días. La supervivencia sin oxígeno fue mayor en el grupo hidrocortisona, especialmente en los pacientes sin antecedente de administración de esteroides antenatales. No hubo diferencias en la perforación intestinal, sin embargo, 82% de los pacientes tuvieron tratamiento con ibuprofeno. Este estudio mostró más efectos benéficos con profilaxis con hidrocortisona que los estudios realizados por Watterberg y Peltoniemi. Estas diferencias se explicaron por los antecedentes de menor uso de esteroides prenatales, y el comienzo más temprano del tratamiento con hidrocortisona (Tabla 3).<sup>4</sup>

Tabla 3. Resultados de los diferentes estudios con Hidrocortisona.

ESTUDIO	OBJETIVO	EDAD	DOSIS	RESULTADOS	EF. ADVERSOS	OBSERVACIONES
Baden, 1972	HC para tratamiento de SDR	<24 h	-15 mg/kg 1 día	Sin beneficio	HIV Problemas neurológicos	No hay beneficio en SDR
Watterberg, 1999	El tratamiento temprano con HC a dosis bajas incrementa supervivencia sin DBP	<48 h	-1 mg/kg 9 días -0.5 mg/kg 3 días	-60% supervivencia sin O2 (vs 35% con O2 grupo placebo) -Menos días sin O2 -Menos días sin VM	- Sin diferencias en Sepsis, hiperglicemia, hipertensión	Evidencia de insuficiencia adrenal en la 1a semana de vida se correlacionó con presencia de DBP
Watterberg, 2004	La inflamación en los RN con DBP refleja una función adrenal inadecuada. El uso de un reemplazo de cortisol a dosis bajas disminuye la incidencia de DBP	12-48 h	-1 mg/kg 12 días -0.5 mg/kg 3 días	- No mejor supervivencia sin DBP -RN con antecedente de corioamnioitis mejor supervivencia sin DBP	Perforación GI espontánea	-Suspendido por complicaciones -RN con corioamnioitis: la inflamación prenatal promueve madurez de pulmón que resulta en menor severidad de la enfermedad pulmonar aguda (mayor beneficio con HC)
Peltoniemi, 2005	Efecto del tratamiento temprano con HC en la supervivencia sin DBP y correlación con niveles de cortisol	<36 h	-2 mg/kg 2 días -1.5 mg/kg 2 días -0.75 mg/kg 2 días	-Disminuyo aparición de DBP (Mas en RN con niveles bajos de cortisol)	Perforación GI espontánea	-Suspendido por complicaciones -Mayor incidencia de perforación en RN con niveles altos de cortisol
Bonsante, 2007	Tratamiento temprano con HC disminuye incidencia de DBP	<48 h	-1 mg/kg 9 días -0.5 mg/kg 2 días	-Mayor supervivencia sin O2		- Mayor supervivencia sin O2 en RN sin antecedente de esteroides prenatales.

HC= Hidrocortisona, HIV= Hemorragia Intraventricular, DBP= Displasia Broncopulmonar, VM=Ventilación mecánica, GI= Gastrointestinal

En el 2002 la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Pediátrica de Canadá publicaron las guías para el uso restringido de esteroides postnatales.<sup>18</sup> Se hizo una revisión de los efectos a corto y largo plazo del uso de esteroides sistémicos e inhalados para la prevención o tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica y para establecer recomendaciones en el uso de corticosteroides en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. Los resultados se presentaron en cinco secciones: las primeras tres reportaron los efectos sistémicos de la administración de esteroides según la edad de administración (temprana, moderadamente temprana, y tardía). La cuarta sección reporta los efectos de los esteroides inhalados, y la quinta los efectos de los corticosteroides sistémicos en el neurodesarrollo.<sup>18</sup>

En relación a la administración temprana (considerada a menos de 96 horas de edad), las revisiones sistemáticas más completas se publicaron en el 2001.<sup>30</sup> Los recién nacidos estudiados fueron prematuros, con síndrome de insuficiencia respiratoria demostrada radiográficamente y requirieron ventilación mecánica y administración de oxígeno. El esteroide más utilizado fue la dexametasona, y la dosis más comúnmente usada fue de 0.5 mg/kg por día durante 3 días, seguida de un curso de 0.25, 0.125 y 0.05 mg/kg/por día por 3 días cada uno. La incidencia de muerte relacionada con enfermedad pulmonar crónica disminuyó significativamente con este esquema de administración de esteroide. No se encontró ningún efecto en la mortalidad a los 28 días de edad postnatal o a las 36 semanas de edad postmenstrual, o al alta. Disminuyó la incidencia de enfermedad pulmonar crónica. El número necesario a tratar para prevención de enfermedad pulmonar crónica fue de 10. El destete de la ventilación mecánica fue más exitoso en los pacientes tratados con dexametasona. La incidencia de hipertensión, hiperglucemia, sangrado o perforación gastrointestinal, y cardiomiopatía hipertrófica obstructiva incremento con el tratamiento. Disminuyeron los índices de fuga aérea y conducto arterioso permeable, no se encontró diferencia en la incidencia de infección, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular o retinopatía de la prematuridad severa. La ganancia ponderal disminuyó durante el tratamiento.<sup>30</sup>

En la terapia moderadamente temprana (7-14 días de edad postnatal), las revisiones más recientes fueron publicadas en el 2001,<sup>31</sup> incluyéndose recién nacidos pretérmino, dependientes de ventilación mecánica y oxígeno. En todas las revisiones se utilizó dexametasona, administrándose durante 2 y 42 días, iniciando entre los 7 y 14 días de vida, o como un esquema durante 3 días en intervalos de 10 días hasta que el paciente ya no requiriera oxígeno suplementario o ventilación, o hubiera alcanzado las 36 semanas de edad postmenstrual. La dosis inicial fue de 0.5 mg/kg por día, la cual se mantuvo durante el periodo de estudio, disminuyéndose hasta los días 7-42, o seguida de budesonide inhalado. Disminuyó la incidencia de muerte por enfermedad pulmonar crónica a los 28 días de edad postnatal y a las 36 semanas de edad postmenstrual. No disminuyó la mortalidad en el grupo tratado al momento del alta. Disminuyó la incidencia de

enfermedad pulmonar crónica a los 28 días de edad postnatal y 36 semanas de edad postmenstrual. El número necesario a tratar con dexametasona fue 7 y 4 para prevención de enfermedad pulmonar crónica a los 28 días de edad postnatal y a las 36 semanas de edad postmenstrual, respectivamente. Se favoreció la extubación a los 7 y 28 días después de iniciado el tratamiento con dexametasona. Sin embargo, no disminuyó la duración de la hospitalización o la necesidad de oxígeno suplementario. Disminuyó el uso de esteroides sistémicos adicionales. No incremento la incidencia de neumotórax, retinopatía de la prematuridad severa, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante. Se presentó riesgo de desarrollo de hipertensión.<sup>31</sup>

En la terapia tardía (administración después de 3 semanas de vida) existen 2 revisiones sistemáticas.<sup>32</sup> Todos los pacientes incluidos fueron prematuros, dependientes de oxígeno o ventilación mecánica por 3 semanas o más, con o sin anomalías radiográficas evidentes de enfermedad pulmonar crónica. Se administró dexametasona vía intravenosa o vía enteral a 0.5-1 mg/kg por día durante 3 días a 3 semanas. La incidencia de muerte relacionada con enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas de edad postmenstrual disminuyó. No se afectó la supervivencia al alta, ni la duración de la hospitalización. Se facilitó la extubación a los 7 y 28 días después del inicio del tratamiento, mejoró la complianza y disminuyó la necesidad de oxígeno suplementario, resultando en una reducción significativa de la incidencia de enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas de edad postmenstrual. Se observó incremento del riesgo de hipertensión, pero no hubo diferencias en la incidencia de infección, enterocolitis necrosante, o hemorragia gastrointestinal, comparada con los controles. Se observó menor ganancia ponderal e incluso pérdida de peso.<sup>32</sup> En lo referente al desarrollo neurológico se encontró mayor disfunción motora con el tratamiento con esteroides postnatales con una diferencia del 11.9% favoreciendo a los controles, además de un incremento en la aparición de parálisis cerebral (Tabla 4).<sup>18</sup>



Tabla 4. Diferentes esquemas del uso de Dexametasona

ESQUEMA	DOSIS	RESULTADO	EFFECTOS ADVERSOS	SIN DIFERENCIA
TEMPRANO <96 HR	0.5 mg/kg 0.25 mg/kg 0.125 mg/kg 0.05 g/kg - 3 dias cada uno	-Disminuyo - Muerte por EPC - EPC - Fuga aérea - PCA Destete exitoso de ventilación	-Riesgo de Hipertension, Hiperglicemia, STD, Perforación GI, Cardiomiopatia Hipertrofica.	-Infeccion -ECN -HIV -ROP severa
MODERADAMENTE TEMPRANO 7-14 DIAS	0.5 mg/kg Disminución entre 7-42 dias hasta no requerir O2 o VM	-Disminuyo muerte por EPC -Disminuyo EPC -Facilitó extubación -Menor uso de esteroides adicionales	-Riesgo de Hipertension	-Necesidad de O2 -Dias de hospitalización -Neumotórax -HIV -ROP severa -ECN
TARDIO > 3 SEMANAS	0.5-1 mg/kg 3 dias a 3 semanas	-Disminuyo muerte por EPC -Disminuyo DBP -Facilitó extubación -Mejoro complianza -Disminuyo requerimientos de O2	-Riesgo de Hipertension -Menor ganancia ponderal -Pérdida de peso	-Dias de hospitalización -Infección -ECN -STD

EPC= Enfermedad Pulmonar Crónica, PCA= Persistencia de Conducto Arterioso, STD= Sangrado de Tubo Digestivo, GI= Gastrointestinal, ECN= Enterocolitis Necrosante, HIV= Hemorragia Intraventricular, ROP= Retinopatía del Prematuro, VM= Ventilación Mecánica,

En vista de todos estos reportes, la Academia Americana de Pediatría recomienda no usar la dexametasona rutinariamente en la prevención o tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos de peso muy bajo al nacer.<sup>18</sup>

El uso de esteroides inhalados en el asma, su eficacia y seguridad, estimuló su uso en recién nacidos para la prevención de displasia broncopulmonar. Se han realizado diversos estudios para comprobar la hipótesis de que la terapia temprana con glucocorticoides inhalados puede disminuir la frecuencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.<sup>33-36</sup>

Cole en 1999,<sup>33</sup> realiza un ensayo multicéntrico randomizado, doble ciego incluyendo recién nacidos de 3 a 14 días de vida con riesgo elevado de displasia broncopulmonar (con factores de riesgo la prematurez y la necesidad de ventilación mecánica). Se administró dipropionato de beclometasona y placebo por medio de un dispositivo dosificador (Aerochamber). El periodo de tratamiento fue de 4 semanas. La dosis diaria calculada fue de 40 microgramos por kilogramo de peso por día por la primera semana, 30 a 15 microgramos por día durante la segunda y tercera semanas respectivamente, y 10 y después 5 microgramos por kilogramo de peso por día en la cuarta semana.<sup>33</sup>

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los dos grupos a los 28 días de vida ( $p=0.92$ ) o a las 36 semanas de edad postmenstrual ( $p=0.4$ ). La frecuencia de displasia broncopulmonar a los 28 días de vida y a las 36 semanas de edad postmenstrual fue similar en los dos grupos [ $p=0.76$ , Riesgo Relativo (RR) 1 (0.7-1.3)] a los 28 días de vida, y [ $p=0.8$ , RR 0.9 (0.5-1.6)] a las 36 semanas de edad postmenstrual, sin embargo en el grupo que recibió beclometasona recibieron menos dosis de esteroide sistémico a los 28 días de vida (17 %, comparado con 29 % en el grupo placebo,  $p=0.03$ ) y a las 36 semanas de edad postmenstrual (36 % comparado con 48 % en el grupo placebo,  $p=0.05$ ). La probabilidad de recibir glucocorticoides sistémicos entre el nacimiento y los 28 días de vida fue 51% menor en el grupo que recibió beclometasona inhalada. Menos recién nacidos estuvieron en ventilación mecánica a los 28 días de vida en el grupo que recibió beclometasona inhalada. Sin embargo la diferencia no fue significativa a las 36 semanas de edad postmenstrual [a los 28 días de edad  $p=0.02$ , RR 0.8 (0.6-1)], a las 36 semanas de edad postmenstrual [ $p=0.32$ , RR 0.6 (0.2-1.6)]. Los recién nacidos en el grupo de la beclometasona recibieron oxígeno por menos días ( $p=0.11$ ), tuvieron una menor duración de ventilación mecánica ( $p=0.09$ ) y menos días de hospitalización ( $p=0.19$ ), pero las diferencias fueron no significativas.<sup>33</sup>

En algunos reportes pequeños con recién nacidos con displasia broncopulmonar ya establecida, se reporta mejoría en la función pulmonar, facilitando el destete de la ventilación mecánica y del aporte de oxígeno suplementario, además de que sugieren que los esteroides inhalados no producen los efectos adversos característicos de los esteroides sistémicos, sin embargo se ha reportado hipertrofia de lengua en algunos recién nacidos, posiblemente relacionada a la administración de esteroides inhalados durante 1 a 2 meses. Una limitación de los estudios con medicamentos inhalados es el desconocimiento de la dosis entregada del medicamento y su llegada al pulmón. Muchos factores pueden afectar la entrega del medicamento en aerosol, como el tamaño de las partículas, mecanismos de entrega y técnica, y la presencia o ausencia de intubación (en algunos estudios en animales, la entrega del aerosol es menos del 5 % de la dosis original deseada). Se concluye en este estudio que la terapia con glucocorticoides inhalados de forma temprana en recién nacidos prematuros con riesgo de displasia broncopulmonar se asocia con un menor índice de terapia subsecuente con esteroides sistémicos y broncodilatadores y con un menor índice de ventilación mecánica a los 28 días de vida.<sup>33</sup>

## **2. EXTUBACIÓN**

La intubación endotraqueal es un procedimiento que se realiza con frecuencia en los recién nacidos. La presencia de un cuerpo extraño en contacto con la mucosa de las vías aéreas superiores puede producir lesiones, como edema laríngeo, lesión de cuerdas vocales, estenosis subglótica, etc., lo cual puede presentarse como una obstrucción de las vías aéreas superiores después de la extubación, produciendo dificultad respiratoria y falla a la extubación;<sup>7,8</sup> dicha obstrucción de las vías respiratorias después de la intubación se puede producir hasta en un 37% de los pacientes pediátricos gravemente enfermos.<sup>8</sup> Esto puede prolongar la estancia en la unidad de cuidados intensivos, en particular si es grave la obstrucción y es necesaria la reintubación.<sup>8</sup>

Para disminuir esta inflamación y facilitar la extubación se han utilizado diversos agentes, entre ellos los esteroides sistémicos.<sup>7</sup> Algunos autores los utilizan antes de la extubación, para prevención de la aparición del edema laríngeo postextubación, otros los usan como tratamiento del estridor después de la extubación.<sup>8</sup>

Se cuenta con una revisión sistemática en la cual se analizan tres ensayos que estudiaron los efectos del tratamiento con dexametasona para facilitar la extubación en recién nacidos después de un periodo de ventilación con presión positiva.<sup>7</sup> Dentro de las características comunes de los pacientes estudiados se encontraron recién nacidos prematuros sometidos a intubación. El esteroide utilizado fue la dexametasona intravenosa. Dos de los ensayos clínicos utilizaron tres dosis de 0.5 mg/kg, el otro una sola dosis de 0.25 mg. Se evaluó como resultado principal la necesidad de reintubación endotraqueal. Se reportó la reducción del uso de reintubación endotraqueal (RR 0.18). El número necesario a tratar (NNT) fue de 12 para prevenir una nueva intubación. También fue eficaz en reducir la incidencia de estridor postextubación (RR 0.39, NNT 6) con el uso de la dexametasona en dosis múltiples. Se encontró la presencia de glucosuria como estadísticamente significativo, y el NNT para reducir este daño fue de 4. En dos de los estudios no se reportaron diferencias de alteraciones en la tensión arterial. Se realizaron estudios funcionales del pulmón, encontrando diferencias para la resistencia respiratoria, la elasticidad dinámica y los volúmenes tidales, favoreciendo al uso de la dexametasona. En uno de los ensayos se reportan niveles postextubación mas bajos de pCO<sub>2</sub> con el uso de la dexametasona (Tabla 5).<sup>7</sup>

Se determinó que es importante definir los grupos de pacientes de bajo y alto riesgo para valorar la administración de esteroides antes de la extubación, considerando que el uso de la dexametasona puede estar justificado para lactantes con alto riesgo de edema de vías aéreas superiores (considerando a los lactantes que se han sometido a intubaciones repetidas o prolongadas) a pesar de la presencia de glucosuria.<sup>7</sup>

Tabla 5. Uso de esteroides para Extubación

ESTUDIO	POBLACION	ESTEROIDE	DOSIS	RESULTADOS	EF. ADVERSOS
Courtney, 1992	RN intubados por 3-30 días	Dexametasona	-0.5 mg/kg 3 dosis c/8 hr (Ultima dosis 1 hr antes de la extubación)	-Disminuyó reintubación	
Couser, 1992	RN con intubaciones múltiples, prolongadas (>14 días) o traumáticas	Dexametasona	-0.25 mg/kg 3 dosis c/8 hr (Inicio 4 hr antes de extubación)	-Disminuyó reintubación -Disminuyó estridor	- Glucosuria
Ferrara, 1989	RN intubados una sola vez, con duración < 1 semana	Dexametasona	-0.25 mg/kg Única Dosis (30 minutos antes de la extubación)	-Disminuyó reintubación (No redujo estridor)	

### **3. HIPOTENSIÓN**

Es una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros, la cual afecta a un tercio de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer.<sup>5,6</sup> La hipotensión severa y prolongada con una alteración del flujo sanguíneo cerebral y su autorregulación se han asociado a un incremento en la mortalidad y morbilidad a nivel del sistema nervioso central en los recién nacidos prematuros críticamente enfermos.<sup>34</sup> Se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y alteraciones del neurodesarrollo.<sup>5,6</sup>

No existe una definición de hipotensión en el recién nacido, sin embargo se considera cuando existe una presión arterial por debajo del percentil 5-10 del peso al nacer; otros autores la consideran cuando la presión arterial media se encuentra por debajo de 30 mmHg.<sup>5,6</sup>

Se ha reconocido el papel de la insuficiencia adrenocortical presente en los recién nacidos prematuros como causa de hipotensión.<sup>5,6</sup> Los recién nacidos enfermos de muy bajo peso al nacer tienen niveles bajos de cortisol sérico y respuestas inadecuadas a la hormona adrenocorticotropica durante el periodo neonatal temprano. Este tipo de pacientes, que pueden tener inmadurez del desarrollo de su eje hipotalámico-pituitario-adrenal y una disminución de la respuesta del cortisol al estrés, tienen mayor tendencia a la hipotensión.<sup>6</sup> Como resultado de estas observaciones, los corticosteroides se han utilizado como tratamiento de la hipotensión en este tipo de recién nacidos, y se ha encontrado que son equivalentes a diversos medicamentos vasopresores.<sup>5</sup>

Se han realizado intentos para determinar qué intervenciones pueden llevar a una mejoría en la presión arterial, el gasto cardiaco y en la perfusión de los órganos en este tipo de pacientes. En la mayoría de estos pacientes con hipotensión, la administración de volumen y el uso temprano de dopamina o epinefrina son efectivos en estabilizar el estado cardiovascular y la función renal. Sin embargo, un subgrupo de pacientes prematuros y de término con hipotensión no responden a dosis bajas o medias de inotrópicos vasopresores. Estos pacientes requieren altas dosis de dopamina casi siempre en combinación con epinefrina y/o dobutamina para mantener una tensión arterial en un rango normal, o bien pueden no presentar respuesta y desarrollar hipotensión resistente a vasopresores. A pesar de que aun no está bien establecida la fisiopatología de la resistencia a vasopresores, la regulación de los receptores adrenérgicos cardiovasculares durante la enfermedad crítica y la administración exógena de catecolaminas, así como la insuficiencia adrenal absoluta o relativa, han emergido recientemente como posibles factores causales.<sup>9</sup>

En recién nacidos pretérmino y de término enfermos críticamente, con resistencia a vasopresores, la administración de dosis bajas de esteroides ha demostrado repetidamente mejoría en la presión arterial y la función renal. Hallazgos recientes han revelado que en los recién nacidos pretérmino, la presión arterial incrementa en dos horas después de la administración de la primera dosis del tratamiento con esteroide, considerando que los requerimientos de vasopresores inotrópicos disminuyen a las 6 a 12 horas de la administración de esteroides. A pesar de que los mecanismos de estos efectos cardiovasculares aun no son comprendidos por completo, parecen jugar un papel importante los efectos esteroides genómicos y no genómicos. La regulación genómica de la expresión de receptores cardiovasculares adrenérgicos y de angiotensina II y sus sistemas de segundos mensajeros y la inhibición de la expresión de la óxido nítrico sintetasa y la acción de las prostaglandinas vasodilatadoras se piensa que contribuyen a los efectos cardiovasculares de la hidrocortisona en neonatos con resistencia a vasopresores. Adicionalmente, los efectos no genómicos, como la inhibición del metabolismo de las catecolaminas y el incremento de la disponibilidad de calcio intracelular y la integridad capilar pueden ser responsables, en parte, de la instalación rápida de la mejoría inducida por hidrocortisona en la presión arterial.<sup>9</sup> En otras palabras, los corticosteroides incrementan la sensibilidad del sistema cardiovascular a las catecolaminas endógenas y exógenas, resultando en mejoría de la contractilidad miocárdica e incremento de las resistencias vasculares sistémicas (resultando en un volumen circulante mas efectivo).<sup>9,15</sup>

Además, los glucocorticoides aumentan la expresión de los receptores beta adrenérgicos en el sistema cardiovascular, incrementan la función de barrera del endotelio microvascular, el tono vascular y la contractilidad miocárdica.<sup>15</sup> Así mismo, la hidrocortisona tiene una acción mineralocorticoide sobre el músculo cardíaco (Fig. IV).<sup>37</sup>

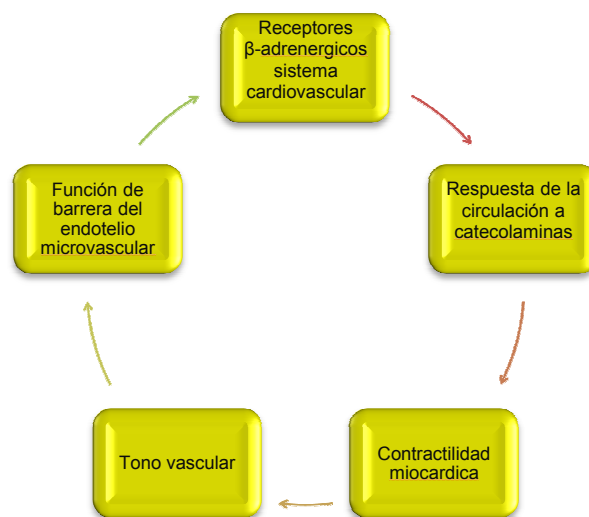


Fig. IV. Efectos de los Glucocorticoides sobre el Sistema Cardiovascular

La presión arterial es el resultado de una interacción entre el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas. Por lo tanto, en teoría, el incremento de la presión arterial después de la administración de esteroides puede ser atribuido a un incremento en el gasto cardiaco, las resistencias vasculares sistémicas, o ambas. Sin embargo, cuando el miocardio es inmaduro y/o está lesionado, y se administran altas dosis de vasopresores, el gasto cardiaco y la perfusión sistémica pueden disminuir frente a unas resistencias vasculares sistémicas elevadas.<sup>9</sup>

Debido a que el tratamiento con dexametasona ha demostrado efectos adversos en el neurodesarrollo, especialmente en el recién nacido pretérmino, y debido a que la administración de hidrocortisona ha representado una terapia de reemplazo hormonal con efectos glucocorticoides y mineralocorticoides más balanceados en pacientes con insuficiencia adrenal relativa, la hidrocortisona se ha convertido en el corticosteroide preferido para el tratamiento de neonatos con resistencia a vasopresores. Los efectos benéficos del tratamiento con hidrocortisona a dosis bajas en esta población de pacientes se han investigado únicamente a nivel de los cambios en la presión arterial y el gasto urinario, sugiriendo un incremento en este mismo una mejoría en la presión arterial después de la administración de hidrocortisona secundario a una mejor perfusión. Sin embargo no se ha estudiado sistemáticamente el efecto de la hidrocortisona en la función cardiaca, en la hemodinamia y en el flujo sanguíneo en los órganos.<sup>9</sup>

Se ha relacionado la administración de esteroides prenatales con una menor incidencia de aparición de presión arterial baja en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, así como la administración de esteroides postnatales para el tratamiento de hipotensión que no responde a vasopresores.<sup>37</sup>

Se han observado efectos hemodinámicos benéficos con el uso de hidrocortisona en ensayos clínicos controlados. En un ensayo clínico randomizado de 48 recién nacidos con edad gestacional media de 26.6 semanas, peso menor a 1500 g, se administró hidrocortisona a una dosis de 3 mg/kg por día dividida en tres dosis, vía intravenosa por 4 días, empezando durante la primera semana de vida (en promedio a las 11 horas de vida) para el tratamiento de hipotensión refractaria. Además de un incremento en la presión arterial, se observó una disminución en los requerimientos de dopamina, dobutamina y soluciones salinas.<sup>15</sup>

Se realizó una revisión sistemática donde no fue posible la realización de un metaanálisis, para comprobar los resultados del tratamiento con corticosteroides para la hipotensión refractaria, el aumento de la presión arterial y la reducción de la morbimortalidad relacionada con estas entidades, así mismo para detectar los efectos benéficos o adversos de su uso en el recién nacido prematuro. Se analizan los resultados por separado.<sup>37</sup>

En el primer estudio, se incluyeron 40 recién nacidos investigando la efectividad de la hidrocortisona versus dopamina como tratamiento primario de la hipotensión, la cual se definió como una tensión arterial media menor de 25 mmHg (en recién nacidos con peso al nacer entre 500-749 g); menor a 30 mmHg (en recién nacidos con peso al nacer de 750-999 g), menor a 35 mmHg (en recién nacidos con peso al nacer de 1,000 a 1499 g). No se especificó el método de medición de la presión arterial. Se utilizó hidrocortisona a la siguiente dosis: 2.5 mg/kg cada cuatro a seis horas por 48 horas, seguido de 1.25 mg/kg cada seis horas por 48 horas y luego 0.625 mg/kg durante otras 48 horas; y dopamina a dosis de 5-20 microgramos/kg/minuto. Un tercio de los pacientes estuvieron expuestos a esteroides prenatales, y todos recibieron previamente expansores de volumen. Se excluyeron los recién nacidos con conducto arterioso permeable clínicamente significativo. La medida de resultado primaria fue la hipotensión persistente a pesar del tratamiento. No se encontraron diferencias sobre mortalidad [RR 1.81, IC 95%:0.18-18.39, DR (Diferencia de Riesgo) 0.04, IC 95%: -0.12 a 0.20], hemorragia intraventricular grados 2 a 4 (RR 1.51, IC 95%: 0.42 a 5.48, DR 0.08, IC 95% -0.16 a 0.33), retinopatía del prematuro estadios 2 a 4 (RR 1.26, IC 95%:0.33 a 4.88, DR 0.04, IC del 95%: -0.21 a 0.30), enfermedad pulmonar crónica (RR 2,37; IC del 95%: 0,52 a 10,7; DR 0,15; IC del 95%: -0,09 a 0,40), enterocolitis necrosante (RR 3,62;IC del 95%: 0,44 a 29,6; DR 0,14; IC del 95%: -0,06 a 0,33) hiperglucemia (RR1,27; IC del 95%: 0,48 a 3,33; DR 0,07; IC del 95% -0,21 a 0,35), sepsis (RR 0,60; IC del 95%: 0,20 a 1,82; DR -0,13;IC del 95%: -0,39 a 0,14). El fracaso del tratamiento (definido como hipotensión persistente) fue mas frecuente en los recién nacidos que recibieron esteroide comparados con los que recibieron dopamina, con significancia estadística marginal (RR 8,2; IC del 95%: 0,47 a 142,6; DR 0,19; IC del 95%: 0,01a 0,37; NNT = 5,3; IC del 95%: 2,7 a 100). No se cuentan con datos para mortalidad a largo plazo, parálisis cerebral, retraso del desarrollo, deficiencia neurosensorial, examen neurológico anormal, leucomalacia periventricular, hemorragia digestiva, aumento de la presión arterial media, aumento del gasto cardiaco o miocardiopatía hipertrófica.<sup>37</sup>

El otro estudio se realizó con una muestra pequeña de pacientes, 17 recién nacidos, evaluando la efectividad de la dexametasona aplicada a recién nacidos prematuros para tratamiento de la hipotensión refractaria. Se eligieron pacientes con hipotensión persistente a pesar del tratamiento con expansores de volumen y dopamina (hasta una dosis máxima de 15 mcg/kg/minuto). El 70% de estos recién nacidos habían estado expuestos a esteroides prenatales. Se incluyeron pacientes con persistencia de conducto arterioso. Se definió la hipotensión mediante la identificación de una presión arterial mínima individual para cada recién nacido, determinándose con un algoritmo que incluye uresis, tiempo de llenado capilar y rangos de presión arterial media esperados para cada peso, como sigue: Tensión Arterial Media (TAM) menor de 23 mmHg en recién nacidos con peso menor de 750 g al nacer; TAM menor de 25 mmHg en recién nacidos con peso de 750 a 999 g al nacer; TAM menor a 28'30 mmHg en recién nacidos con peso al nacer entre



1,000'2,000 g; TAM menor a 35 mmHg en recién nacidos con peso al nacer de 2,000 a 3,000 g; y TAM menor de 40 mmHg en recién nacidos con peso al nacer mayor a 3,000 g. Se hizo la medición de la presión arterial mediante métodos invasivos, como catéteres arteriales radiales o umbilicales. El esteroide a utilizar fue la dexametasona, recibiendo una dosis única de 0.25 mg/kg vía intravenosa, versus placebo, de forma concomitante con el comienzo de la infusión de epinefrina. Se analizó la duración del tratamiento con epinefrina después de la administración de la dexametasona o placebo. No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad al momento del alta (RR 1,69; IC del 95%: 0,37 a 7,67; DR 0,15; IC del 95%: -0,28 a 0,58), hemorragia intraventricular grado 3 a 4 (RR 1,13; IC del 95%: 0,20 a 6,24; DR 0,03; IC del 95%: -0,38 a 0,43), hemorragia intraventricular de cualquier grado (RR 1,13; IC del 95% 0,41a 3,08; DR 0,06, IC del 95%: -0,42 a 0,53), leucomalacia periventricular (RR 1,13; IC del 95%: 0,20 a 6,24; DR 0,03; IC del 95%: -0,38 a 0,43), enterocolitis necrosante (DR 0; IC del 95%: -0,20 a 0,20), sepsis bacteriana (RR 0,75; IC del 95%: 0,16 a 3,41; DR -0,08; IC del 95%: -0,51 a 0,35). El fracaso del tratamiento se definió como la necesidad mantenida de infusión de epinefrina. Fue menos frecuente en los recién nacidos tratados con dexametasona comparados con los controles, sin significancia estadística (RR 0,42; IC del 95%: 0,17 a 1,06; DR -0,51; IC del 95%: -0,91a -0,12; NNT = 2; IC del 95%: 1,1a 8,3) (Tabla 6).<sup>37</sup>

Tabla 6. Uso de Esteroides para Hipotensión

ESTUDIO	OBJETIVO	ESTEROIDE	DOSIS	RESULTADO	OBSERVACIÓN
Hallman, 2007	Hidrocortisona como tratamiento primario de hipotensión	Hidrocortisona	- 3 mg/kg 2 días	-Aumento TAM -Disminuyo requerimiento de dopamina, dobutamina y soluciones	
Bourchier, 1997	Hidrocortisona vs Dopamina como tratamiento primario de hipotensión	Hidrocortisona	-2.5 mg/kg -1.25 mg/kg -0.625 mg/kg Cada uno 2 días	-Sin beneficio	La hidrocortisona no es tan efectiva como la dopamina en el tratamiento primario de hipotensión
Gaissmainer, 1999	Efectividad de dexametasona en hipotensión persistente	Dexametasona	-0.25 mg/kg UNICA DOSIS (Al inicio de la infusión con epinefrina)	- Menor tiempo de infusión de epinefrina	

TAM= Tensión Arterial Media

Se concluye que la hidrocortisona posiblemente no sea tan efectiva como la dopamina para el tratamiento primario de la hipotensión del recién nacido prematuro. Se argumenta que el tratamiento con hidrocortisona puede ser menos efectivo en recién nacidos prematuros que previamente estuvieron expuestos a esteroides prenatales, ya que únicamente un tercio de los recién nacidos incluidos en el estudio contaron con dicho antecedente. Se demostró un beneficio en el tratamiento de la hipotensión refractaria a expansión de volumen y dopamina con dexametasona. El tamaño del efecto observado demostró un número necesario a tratar de dos. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con cautela, ya que las muestras de cada estudio fueron pequeñas, siendo imposible excluir con certeza un posible efecto clínicamente significativo y relativamente grande. No se proporcionó información acerca del mecanismo de acción de los esteroides para incrementar la presión arterial, así como sobre algún subgrupo de pacientes en el cual se pudieran beneficiar más de esta estrategia de tratamiento.<sup>37</sup>

Un estudio más reciente realizado por Noori en el 2006,<sup>9</sup> prospectivo, observacional, en el cual se evaluaron los efectos del uso de la hidrocortisona a dosis bajas en la función cardiovascular y en el flujo sanguíneo a los órganos en recién nacidos con resistencia a vasopresores. Se administró inicialmente un bolo de solución salina a 10-20 ml/kg seguido de una infusión de dopamina si continuaban hipotensos. Se definió la resistencia a vasopresores como un requerimiento de dopamina mayor o igual a 15 mcg/kg/minuto. En estos pacientes se inició hidrocortisona, a dosis de 2 mg/kg, seguido por 1 mg/kg cada 12 horas hasta llegar a 4 dosis adicionales. Las dosis adicionales únicamente se administraban cuando el paciente persistía con hipotensión o mantenía una TAM mínima aceptable con una dosis de dopamina de 5-8 mcg/kg/minuto hasta que la siguiente dosis de hidrocortisona fuera administrada. En quince de los veinte recién nacidos estudiados, la presión arterial incremento ( $p < 0.001$ ) y disminuyeron los requerimientos de dopamina ( $p < 0.001$ ) después de la administración de hidrocortisona. El gasto urinario no tuvo variaciones significativas ( $p = 0.3$ ). Tampoco existió diferencia significativa en la diferencia del exceso de base ( $p = 0.2$ ). En general, se demostró una mejoría en la presión arterial, un incremento en las resistencias vasculares sistémicas y una disminución en la frecuencia cardíaca y en la necesidad de soporte vasopresor. Existió una tendencia a un incremento en el gasto cardíaco después del inicio del tratamiento con hidrocortisona.<sup>9</sup>

#### 4. PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO

Se ha encontrado un efecto adicional con la administración temprana de dexametasona, una disminución en la incidencia de la persistencia del conducto arterioso, al iniciarlo antes de las 48 horas de vida con administración entre 1 a 3 días.<sup>13</sup> El cierre del conducto arterioso persistente es promovido por los corticosteroides, que disminuyen la síntesis de prostaglandinas y de la oxido nítrico sintetasa endotelial (Fig. V).<sup>15</sup>



Fig. V. Efectos de los Esteroides en el Cierre del Conducto Arterioso

Un estudio realizado por Peltoniemi en el 2005,<sup>19</sup> demostró que la suplementación con hidrocortisona en recién nacidos de peso muy bajo al nacer, prontamente después del nacimiento promueve el cierre espontáneo del conducto arterioso, da una menor duración de oxigenoterapia y disminuye la severidad de la falla respiratoria durante la primera semana. Los resultados son consistentes con los metaanálisis, indicando que la dosis farmacológica de dexametasona poco después del nacimiento facilita el destete de la ventilación, disminuye el riesgo de persistencia de conducto arterioso y disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar a la edad de 36 semanas postmenstruales.<sup>19</sup>

## **5. SÍNDROME DE ASPIRACIÓN DE MECONIO**

El meconio es una sustancia verde y viscosa que se encuentra en el tracto gastrointestinal del feto a partir de la 10ª semana de gestación. Está compuesta por una mezcla de células del epitelio intestinal, lanugo, bilis, ácidos biliares, mucus, secreciones pancreáticas y residuos biliares. Las secreciones intestinales, células de la mucosa y elementos sólidos del líquido amniótico deglutido son los tres principales componentes sólidos del meconio. El agua es el principal componente líquido, constituyendo del 85-95% del meconio.<sup>38</sup>

Aproximadamente el 10-15% de los embarazos se complican con expulsión de meconio en el momento del nacimiento. La incidencia de meconio en el líquido amniótico en los países desarrollados es del 8-25% de todos los nacimientos después de las 34 semanas de gestación. De estos, el 10% desarrolla síndrome de aspiración de meconio. En países subdesarrollados la incidencia es más elevada y se asocia con un mayor índice de mortalidad. La mortalidad resulta de la enfermedad pulmonar parenquimatosa severa y la hipertensión pulmonar, así como síndromes de fuga aérea y enfisema pulmonar intersticial.<sup>39</sup>

En útero el paso de meconio resulta de la estimulación neuronal de un tracto gastrointestinal maduro, y usualmente esto resulta de un estrés fetal hipoxémico. Conforme el feto alcanza el término, el tracto gastrointestinal madura, y una estimulación vagal de la cabeza o de la compresión del cordón puede causar peristalsis y relajación del esfínter rectal dando lugar a la salida de meconio.<sup>39</sup>

Debido a que el meconio raramente se encuentra en el líquido amniótico antes de las 34 semanas de edad gestacional, el síndrome de aspiración de meconio es una patología exclusiva del recién nacido de término, cercano al término y posttérmino, que se asocia con morbilidad respiratoria considerable. La entidad se caracteriza por el inicio temprano de dificultad respiratoria en un recién nacido con antecedente de líquido amniótico meconial, con pobre complianza e hipoxemia.<sup>39</sup>

Los efectos del meconio en el líquido amniótico están bien documentados. El meconio altera directamente al líquido amniótico, reduciendo la actividad antibacteriana y subsecuentemente incrementando el riesgo de infección bacteriana perinatal. Adicionalmente, el meconio es irritante para la piel del feto, incrementando la incidencia de eritema tóxico. Sin embargo, la complicación más severa del líquido amniótico meconial es la aspiración del mismo antes, durante o después del nacimiento. Esta aspiración induce hipoxia por medio de tres mecanismos pulmonares: obstrucción de las vías aéreas, disfunción de surfactante y neumonitis química.<sup>39</sup>

La obstrucción completa de las vías aéreas por el meconio resulta en atelectasias. La obstrucción parcial causa atrapamiento de aire y sobredistensión del alveolo, comúnmente conocido como efecto de válvula. El gas que se mantiene atrapado hiperinsufla el pulmón, puede irrumpir a espacio pleural, mediastino o pericardio.<sup>33</sup>

Algunos constituyentes del meconio, especialmente los ácidos grasos libres (ácido palmítico, esteárico y oleico), tienen una mayor tensión superficial que el surfactante y lo desplazan de la superficie alveolar, resultando en atelectasias difusas.<sup>39</sup>

Las enzimas, sales biliares y grasas en el meconio irritan las vías aéreas y el parénquima, causando liberación de citocinas, resultando en una neumonía difusa que puede empezar en pocas horas después de la aspiración. Y para mayor complicación del cuadro, muchos de estos recién nacidos con aspiración de meconio tienen hipertensión pulmonar persistente primaria o secundaria del recién nacido como un resultado de estrés crónico in útero y engrosamiento de las venas pulmonares. Todos estos efectos pulmonares pueden causar una gran alteración del mecanismo de ventilación perfusión. Por lo menos un tercio de los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio requieren intubación y ventilación mecánica, por lo cual se han ideado nuevas terapias neonatales, como ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico inhalado, la administración de surfactante, vasoconstrictores sistémicos, como dopamina, dobutamina, epinefrina (utilizados para prevenir el cortocircuito de derecha a izquierda incrementando la presión sistémica arriba de la presión pulmonar), la oxigenación por membrana extracorpórea, CPAP. Existe un considerable interés en el potencial terapéutico de los esteroides para el tratamiento del síndrome de aspiración de meconio por sus propiedades antiinflamatorias.<sup>39</sup>

En una revisión sistemática se evaluó el tratamiento del síndrome de aspiración de meconio con esteroides para disminución de la incidencia de enfermedad pulmonar crónica y de la mortalidad asociada con dicha enfermedad, sin presentar un incremento de los efectos adversos inherentes a los esteroides, principalmente a nivel neurológico. El criterio de ingreso fue recién nacidos con antecedente de parto con líquido amniótico teñido de meconio, y con hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con el diagnóstico. Se incluyeron dos estudios, con una diferencia de 22 años entre la realización de cada uno de ellos, incluyendo en total 85 recién nacidos. En ambos estudios se emplearon criterios diagnósticos similares, definiendo al síndrome de aspiración de meconio basándose en la presencia de manchas de meconio en la piel, con dificultad respiratoria asociada y hallazgos radiológicos compatibles con la patología.<sup>38</sup>

En el primer estudio, realizado por Yeh en 1977,<sup>40</sup> se comparó el tratamiento por dos días con hidrocortisona vía intravenosa comparado con un placebo (lactosa). Las dosis utilizadas fueron: 20 mg/kg inicialmente,

posteriormente cada 12 horas por 4 dosis administradas inmediatamente después del diagnóstico.

Wu en 1999 <sup>41</sup> comparó una serie de 7 días con dosis decrecientes de dexametasona intravenosa versus un placebo (solución salina). La dexametasona fue administrada a una dosis inicial de 1 mg/kg/dosis; del día 1 al 3 a dosis de 0.5 mg/kg/dosis, y del día 4 a 7 a dosis de 0.25 mg/kg/dosis.

Las medidas de resultado primarias fueron: enfermedad pulmonar crónica, en el estudio de Wu, no refiere desarrollo de esta en los recién nacidos estudiados; la mortalidad no tuvo diferencias significativas en los dos estudios. No se informó en ninguno de los estudios alteraciones en el crecimiento y neurodesarrollo. En el estudio de Wu la duración de la asistencia respiratoria fue menor en el grupo tratado con esteroides (en promedio 3.5 días) que en el grupo control (4.6 días), sin embargo no fue significativa. En el estudio de Yeh se informa que los recién nacidos del grupo tratado con esteroides tardaron mas tiempo en regresar al aire ambiental (68.9+/- 38.6 horas) que el grupo control (36.6 +/-29.3 horas). Wu no encontró diferencias significativas en la duración del tratamiento con oxígeno. La incidencia de síndromes de fuga aérea solo se informo por Yeh, sin encontrar diferencias entre el grupo tratado con esteroides y el grupo control (RR 0.64). No se encontraron diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria. Wu informo pérdida de peso, principalmente entre los dias 5-10 en el grupo tratado con esteroide. Hubo elevaciones transitorias de la glucemia y la presión arterial en los días dos, tres, cinco y siete en el grupo tratado con esteroides. No se presentaron datos acerca de alteraciones en el crecimiento y neurodesarrollo, presencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, hemorragia gastrointestinal.<sup>38</sup>

## CAPITULO 6

### CONCLUSIONES

El tratamiento con dexametasona en RN de peso muy bajo al nacer se asocia a un incremento en el riesgo de efectos adversos a corto y largo plazo

No se han observado los efectos adversos neurológicos presentados con dexametasona en los estudios realizados con hidrocortisona.

Existe evidencia bioquímica comprobada de el por qué el uso de la dexametasona en recién nacidos es de alto riesgo, a comparación de la hidrocortisona que carece hasta el momento de dicha evidencia, sin embargo no se puede declarar libre de efectos adversos neurológicos

Los Recién Nacidos con insuficiencia adrenal y niveles bajos de cortisol pueden beneficiarse de un tratamiento temprano con hidrocortisona a dosis bajas sin aumentar el riesgo de complicaciones a corto plazo como la perforación intestinal.

El uso de esteroides postnatales disminuye el riesgo de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros

No se han demostrado beneficios con el uso de corticosteroides inhalados a corto y largo plazo en la prevención o tratamiento de la displasia broncopulmonar

No existe suficiente evidencia de que el uso de dosis altas de esteroide es necesaria o efectiva para el tratamiento o prevención de displasia broncopulmonar en el recién nacido

La principal indicación del uso de dexametasona en los recién nacidos con enfermedad pulmonar crónica es para facilitar la extubación. Por lo tanto, de utilizarse para este fin, debe limitarse el tratamiento a un periodo corto. Si no se logra la extubación, probablemente no se va a obtener ningún beneficio al prolongar la duración del tratamiento.

La dexametasona disminuye las necesidades de nuevas reintubaciones en los recién nacidos, sin embargo dados los efectos adversos potenciales, se debe restringir su uso a recién nacidos de alto riesgo.

A comparación de los recién nacidos que no reciben tratamiento con esteroides, en los pacientes en los que se utiliza hidrocortisona para tratamiento de la displasia broncopulmonar después de la primera semana de vida, no se han encontrado diferencias en el desarrollo neurocognitivo o motor a largo plazo, o en la presencia de alteraciones en sistema nervioso central por estudios de imagen

Se necesitan mas estudios para establecer la dosis mínima efectiva que produzca el menor daño, detectando a los RN de más alto riesgo que se puedan beneficiar de este tratamiento

De ser utilizada la dexametasona, se recomienda el uso del esquema mas corto (no mas de 5 a 7 días), a la dosis mas baja posible (entre 0.15-0.25 mg/kg/día).

No existe suficiente evidencia para apoyar el uso sistemático de esteroides en el tratamiento primario de la hipotensión, el cierre de conducto arterioso y el síndrome de aspiración de meconio

Se debe realizar seguimiento del desarrollo neurológico a largo plazo a todo recién nacido que curso con tratamiento esteroide, ya que está demostrada no solo la alteración del desarrollo neurológico, sino daño directo al tejido del sistema nervioso central

Por falta de evidencia, es difícil la decisión del uso de esteroides en los recién nacidos. En la mayoría de los casos debe evitarse, sin embargo debe considerarse la realización de mas estudios en los que se valore el riesgo beneficio del uso de estos medicamentos en las diferentes patologías del recién nacido. Mientras tanto, previo al tratamiento debe discutirse con los padres sus beneficios potenciales y el alto riesgo de lesión neurológica que puede presentarse.



## CAPITULO 7

### BIBLIOGRAFÍA

1. Baden M. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972;50:526-534
2. Watterberg KL. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114(6):1649-57
3. Grier DG, Halliday L. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Neonatology* 2003;8:83-91
4. Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CSPM, Groenendaal F. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long term neurodevelopmental follow up. *Arch Dis. Child. Fetal Neonatal* 2008; 93:58-63
5. Finer NN. et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1 year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics* 2006;117:704-713.
6. Watterberg KL, et al. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-1263
7. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Dexametasona intravenosa para la extubacion en recién nacidos. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2.
8. Markovitz BP, Randolph AG, Khemani RG. Corticosteroides para la prevención y el tratamiento del estridor postextubación en recién nacidos, niños y adultos. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
9. Noori S, Friedlich P, Wong P, et al. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics* 2006;118:1456-1466
10. Fernández-Carrocer LA, Curiel LG, Delgadillo AJ, Salinas RV. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. *Perinatol Reprod Hum* 2005;19:133-140
11. Stark AR. Risks and benefits of postnatal corticosteroids. *NeoReviews* 2005;6(2):99-103
12. Hardman JG, Limbird LE, et al. Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 1996:1551-1579
13. Banks BA. Postnatal Dexamethasone for Bronchopulmonary Dysplasia: a Systematic Review and Meta-analysis of 20 Years of Clinical Trials. *NeoReviews* 2002; 3(2) :24-34
14. Kari MA, et al. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Archives of Disease in Childhood* 1993;68: 556-569

15. Hallman M, Peltoniemi O, Saarela T. Early neonatal hydrocortisone: Study rather than treat. *Pediatrics* 2006;118(6):2540-2542
16. The Vermont Oxford Network Steroid Study Group. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention for chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;108:741-748
17. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101
18. American Academy Of Pediatrics And Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-338
19. Peltoniemi O, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005;146:632-637
20. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, et al. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(5):1-7
21. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998;101(5):1-8
22. Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, et al. Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;119:265-272
23. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004; 350:1304.
24. Taeusch HW Jr, Wang NS, Baden N, et al. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome: II. Pathology. *Pediatrics* 1973;52:850-854
25. Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, et al. Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone. *Pediatr Res* 2006;60:745-750.
26. Lyon A. The management of chronic lung disease. *Current paediatrics* 2002;12:7-12
27. Bancalari. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729
28. Turog W. Chronic lung disease and randomized interventional trials. Status in 2005. *NeoReviews* 2005;6(6):278-288
29. Friedman S, Shinwell ES. Prenatal and postnatal steroid therapy and child neurodevelopment. *Clin Perinatol* 2004;31:529-544
30. Halliday HL, Erenkranz RA, Dole LW. Corticosteroides postnatales tempranos (<96 horas) para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros. (Revision Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
31. Halliday HL, Erenkranz RA, Dole LW. Tratamiento precoz moderado (desde los siete a 14 días del nacimiento) con corticosteroides para prevenir la enfermedad pulmonar crónica en los recién nacidos prematuros. (Revision Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2

32. Halliday HL, Erenkranz RA, Dole LW. Corticosteroides postnatales retrasados (mas de 3 semanas) para la enfermedad pulmonar crónica en lactantes prematuros. (Revision Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
33. Cole CH, et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1999;340(13):1005-1010
34. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Administración temprana de corticosteroides inhalados para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer ventilados. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
35. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Corticosteroides inhalados versus sistémicos para el tratamiento de la neuropatía crónica en prematuros de muy bajo peso al nacer dependientes del respirador. (Revision Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
36. Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Esteroides inhalados para la enfermedad pulmonar crónica neonatal. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
37. Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroides para el tratamiento de la hipotensión en prematuros. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
38. Ward M, Sinn J. Esteroides para el síndrome de aspiración de meconio en recién nacidos. (Revisión Cochrane traducida). La biblioteca Cochrane plus, 2008 Numero 2
39. Dargaville PA, Copnell B, for the Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: Incidence, risk factors, therapies and outcome. Pediatrics 2006;117:1712-1721
40. Yeh TF, Srinivasan G, Harris V, Pildes RS. Hydrocortisone therapy in meconium aspiration syndrome: A controlled study. Journal of Pediatrics 1977;90:140-143
41. Wu JM, Yeh TF, Wang JY, Lin YJ, Hsieh WS, Lin CH. The role of pulmonary inflammation in the development of pulmonary hypertension in newborn with meconium aspiration syndrome. Pediatric Pulmonology-Supplement 1999;18:205-208