



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología**

**“Efectos adversos a corto plazo de dexametasona posnatal con
dosis disminuidas para fines de extubación”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

NEONATOLOGO

PRESENTA

DRA. BARBARA LOPEZ VALLE

**DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DR. EUCARIO YLLESCAS MEDRANO
DIRECTOR DE TESIS**



MÉXICO, D. F. 2012



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.



AUTORIZACION DE TESIS
**“Efectos adversos a corto plazo de dexametasona posnatal con
dosis disminuidas para fines de extubación”**

DRA VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

DR. JAVIER MANCILLA RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
NEONATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

DR. EUCARIO YLLESCAS MEDRANO
DIRECTOR DE TESIS.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”



INDICE

Capitulo 1	Página
1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Introducción	6
4. Material y Métodos	16
5. Resultados	17
6. Discusión	19
7. Conclusiones	22
8. Referencias	23
9. Cuadros y figuras	26
10. Anexos	



RESUMEN

Introducción: El uso de esteroides posnatales en el tratamiento en pacientes dependientes de la ventilación es controversial. La dexametasona ha demostrado facilitar la extubación, pero se conoce sus efectos adversos a corto y largo como hiperglucemia, hipertensión arterial, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Objetivos: Describir los efectos a corto plazo del tratamiento con esquema de dexametasona a dosis bajas. **Hipótesis:** Los efectos colaterales tempranos serán hasta un 20% menor con el esquema de esteroides en dosis bajas

actualmente usado, que lo reportado en la literatura para dosis mayores. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo de pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos neonatales durante el periodo enero 2005 a diciembre del 2010 que se mantuvieron con intubación endotraqueal por más de 10 días y se administró esteroides postnatal para extubación. El esquema utilizado fue: Recién nacidos con peso ≤ 1500 g dosis de 0.15 mg/kg/día y con peso ≥ 1501 g dosis 0.25 mg/kg/día; realizando reducción del 50 % cada tercer día, hasta completar 9 y 12 días con fines de extubación. Se analizan efectos adversos a corto plazo.

Resultados: 46 pacientes recibieron esteroides posnatales para fines de extubación, las características de los pacientes son las siguientes: edad gestacional fue 25-39 semanas de gestación (SDG), peso de 560-3140 g. El inicio de esteroide post natal promedio fue a los 34 días de vida, se logra la extubación exitosa a los 7 días de iniciado el esteroide post natal. Sólo encontramos como efecto adverso a corto plazo hiperglicemia en 13.9% de los pacientes. No se observaron otros efectos como hipertensión arterial, hemorragia y perforación gastrointestinal. **Conclusiones:** El uso de esteroide postnatal con dosis bajas facilita la extubación, encontrándose hiperglicemia como efecto secundario a corto plazo con manejo de dosis bajas.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar, esteroides prenatales.



SUMMARY

Introduction: The use of postnatal steroids in the treatment of ventilation-dependent patients is controversial. Dexamethasone has been shown to facilitate extubation, but it knows its adverse short and long-term as hyperglycemia, hypertension, gastrointestinal bleeding and perforation.

Objectives: To describe the short-term treatment with dexamethasone scheme at low doses.

Hypothesis: Early side effects are up to 20% lower with steroid scheme currently used in low doses, than reported in the literature for higher doses.

Material and Methods: Retrospective descriptive study of patients admitted to neonatal intensive care unit during the period January 2005 to December 2010 were maintained with endotracheal intubation for more than 10 days and administered postnatal steroids for extubation. The scheme used was: Newborn infants weighing ≤ 1500 g dose of 0.15 mg/kg/day and ≥ 1501 g weight dose 0.25 mg/kg/day reduced by 50% every third day to complete 9 to 12 days late extubation. We analyzed short-term adverse effects.

Results: 46 patients received postnatal steroids for late extubation, the patient characteristics are as follows: gestational age was 25-39 weeks gestation (SDG), weight 560-3140g. The start of steroid promedio post was at 34 days old, successful extubation was achieved within 7 days of receiving postnatal steroid. We found only adverse effect of short-term hyperglycemia in 13.9% of patients. There were no other effects such as hypertension, gastrointestinal bleeding and perforation

Conclusions: The use of postnatal steroid with low doses facilitating extubation, hyperglycemia was found as a side effect in the short term management of low doses.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, antenatal steroids.



INTRODUCCION

La evolución en los cuidados neonatales ha permitido una mayor sobrevivencia de prematuros, el uso de esteroides prenatales, el surfactante ha reducido de manera importante la morbilidad y mortalidad sin embargo se ha observado un incremento en patología a nivel pulmonar con aumento de incidencia de displasia pulmonar (DBP). El uso de esteroides en los recién nacidos ha demostrado su eficacia en la prevención de la DBP, pero su uso en la actualidad está proscrito debido a los efectos secundarios que se han documentado en la literatura en épocas recientes como sería la disminución en el crecimiento cerebral y la posibilidad de alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral infantil (PCI), además de efectos secundarios durante la administración del medicamento como hiperglucemias, hipertensión arterial sistémica, sangrado tubo digestivo, perforación gastrointestinal. En el Instituto Nacional de Perinatología (1999-2000), a los recién nacidos ventilados que se recibieron alguna dosis de dexametasona, presentaron DBP en un 51.8%, presentando como efectos colaterales hiperglucemia, hipertensión arterial y enterocolitis necrosante. Por lo que se inició en 2005 manejo con esquema de Halliday y Carlo disminuidos con la intención de minimizar los efectos secundarios a corto y a largo plazo a través de menores dosis de dexametasona en los esquemas moderadamente temprano y tardío.



ANTECEDENTES

En los últimas 4 décadas con los avances obstétricos en embarazos de alto riesgo y cambios dramáticos en atención materna incluyendo el uso universal de esteroides en embarazo menor de 34 semanas de gestación y los avances en el manejo de la enfermedad de membrana hialina con la introducción de terapia del surfactante en 1990 el uso de estrategias ventilatorias gentiles y la monitorización continua de la saturación de oxígeno se han asociado a un marcado incremento en la sobrevivencia de recién nacidos preterminos, sin embargo predisponiéndolos a un alta morbilidad pulmonar como DBP.¹⁻⁵

La DBP es inversamente proporcional al peso al nacimiento reportándose de la NICHD tasas 23% general; 52% en peso de 502 g a 750 g, 34% con 751 g a 1000 g, 15% 1001 g a 1250 g y 7% en 1251 a 1500 g de peso al nacimiento.⁶⁻⁹

La DBP se caracteriza como una prominente fibrosis intersticial, sobre distención alveolar, alternada con zonas de atelectasia y anomalías de la vía aérea las cuales incluyen metaplasia y microvasculación excesiva. Actualmente se define como un patrón consistente con detención del desarrollo e impedimento de desarrollo alveolar ya que el número de alveolos es reducido con un diámetro mayor. Representando una interrupción de la organogénesis pulmonar.¹⁰

Los eventos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo del daño pulmonar son el aumento de la permeabilidad endotelial en la microcirculación, incremento de las resistencias vasculares, edema intersticial, con alteración en reacciones enzimáticas del oxígeno y de los mediadores de la respuesta inflamatoria.



Los pacientes con riesgo de desarrollar DBP presentan un incremento en las citoquinas proinflamatorias, del complemento y neutrófilos en el aspirado bronquial. Estos cambios inflamatorios, asociados a enzimas proteolíticas, dañan la integridad del pulmón y promueven la fibrosis del tejido.^{9,11-16}

Groneck and Speer fueron los primeros en apreciar la importancia del proceso inflamatorio en la fisiopatología de la DBP.¹⁴

Los esteroides han demostrado un efecto benéfico en la disminución de DBP en diferentes estudios, favorecen la producción de surfactante y enzimas antioxidantes, disminuyen el broncoespasmo, el edema bronquial y pulmonar, la fibrosis, disminuyen el daño secundario a la respuesta inflamatoria mediada por células y mejora la respuesta a la vitamina A. Pero también se han documentado posibles complicaciones como infección, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la proteólisis, supresión adrenocortical, disminución del crecimiento somático y miocardiopatía hipertrófica.^{6,12,17}

Los glucocorticoides afectan la función pulmonar y enfermedad pulmonar a través de varios mecanismos, la exposición fetal causa un incremento en la formación de surfactante, y diferenciación del epitelio pulmonar. Los corticoesteroides disminuyen el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares del pulmón, y reducen la producción de prostaglandinas, leucotrienos, elastasa y otros mediadores de la inflamación, y disminuyen la permeabilidad vascular y la formación de edema pulmonar. Así mismo quizá modulen la reparación posterior al daño pulmonar a través de la reducción de la producción de fibronectina y la fibrosis, por incremento de las concentraciones de retinol (vitamina A).¹⁴



El uso de corticoesteroides especialmente cortisona para el tratamiento de enfermedad pulmonar fue primeramente reportado en 1956, sin embargo fue hasta 1972 cuando se publicaron estudios respecto a sus efectos a largo plazo con incrementos de riesgo de hemorragia intraventricular y alteraciones en el neurodesarrollo. En estudios retrospectivos el uso de esteroides llegó a ser casi una rutina en los recién nacidos de pretermino con 43% en 1990 a 1992 hasta 84% en 1993 a 1995. En 1998 un estudio multicentrico demostró un alteraciones en el neurodesarrollo en neonatos tratados con un curso de dexametasona de 4 semanas iniciado dentro de las primeras 12 h del nacimiento. Con un incremento de dos veces riesgo de parálisis cerebral diplejía y varios estudios han reportado efectos a corto hiperglicemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, falla en el crecimiento, perforación intestinal, hemorragia tasas incrementadas de infección, reducción del perímetro cefálico.¹⁵

Las conclusiones de un metanálisis realizado por Halliday and Colleagues, reportaron que los corticoesteroides no disminuyen el riesgo de muerte sin embargo disminuyeron la DBP y disminuyeron el fracaso a extubación independientemente de la edad de inicio de tratamiento. Subsecuentes publicaciones sugirieron que los tratados después de 7 días de vida no tuvieron incremento de riesgo de parálisis cerebral.¹⁸

A pesar de que los corticoesteroides mejoran a corto plazo la función respiratoria permitiendo la reducción de los requerimientos de oxígeno suplementario y la extubación temprana lo cual debería reducir la DBP; estas ganancias no superan los costos de los efectos adversos a largo plazo a nivel de sistema nervioso central.⁶



En respuesta a estos reportes en 2002 la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Canadiense de Pediatría posterior al informe de efectos adversos de esteroides en el neurodesarrollo recomendaron no usar esteroides para el tratamiento de DBP. Desde entonces disminuyó el uso de los mismos, siendo utilizados únicamente de manera selectiva en paciente de riesgo alto para displasia DBP.⁶

La dexametasona es el esteroide sistémico más frecuentemente utilizado por más de 25 años y actualmente la terapia con dexametasona en recién nacidos se puede clasificar en base al tiempo de inicio con respecto al nacimiento:

- A. Inicio temprano: primeros 3 días de vida.¹⁹
- B. Intermedio o moderadamente temprano: 7-14 días de vida.²⁰
- C. Tardío: después de 3 semanas de vida.²¹

Esquema de inicio temprano.

Los niños dependientes del ventilador tratados con dexametasona poco tiempo después del nacimiento podrían disminuir el daño pulmonar y la incidencia de DBP, sin embargo el medicamento a edades tan tempranas no ha sido bien aceptado por el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.^{22,23}

Esquema de inicio moderadamente temprano.

De acuerdo a la descripción de un estudio multicéntrico realizado por Halliday²⁰ reportado en 2003 en donde se incluyen seis estudios clínicos aleatorizados desde 1989 hasta 1998 en donde el objetivo es examinar los beneficios y efectos adversos del uso de corticosteroides postnatales en recién nacidos pretérminos de alto riesgo para desarrollar DBP en diferentes esquemas y dosis así como tiempo de duración de la administración del medicamento pero todos administrados entre el 7º y el 14º día de vida extrauterina.²⁰

El estudio más antiguo reportado en éste metanálisis es el de Cummings en 1989²⁴ en el que se estudiaron dos grupos de pacientes menores de 36 semanas con peso menor de 1401 g al nacimiento sin extubarse, se utilizó dexametasona en un grupo por 42 días con dosis de 0.5 mg/k/día por 3 días, y 0.3 mg/k/día los siguientes 3 días reduciéndose la dosis 10% cada 3 días hasta llegar a 0.1 mg/kg/día en el día 34°. Se reportó que el grupo experimental se extubo más tempranamente que el grupo control, no se reportan efectos colaterales, con buen resultado neurológico con escala de Bayley (MDI y PDI > 84) sin riesgo para el neurodesarrollo (RR 0.83; IC 95%: 0.36-1.95).²⁴

En 1993 en el estudio de Durand²⁵ se estudiaron 43 pacientes con peso entre 600g a 1500g con edad gestacional de 24 a 32 semanas, con falla para la extubación. Las dosis utilizadas de dexametasona fueron de 0.5 mg/k/día por 3 días, 0.25 mg/kg/día por 3 días más y 0.10 mg/kg/día en el 7º día de tratamiento, con grupo control que recibió las mismas dosis de solución salina. Se reporta mejoría en la complianza y volumen tidal y menor tiempo de extubación así como menor incidencia de DBP, solamente reportan por escrito elevación transitoria en las cifras de tensión arterial e hiperglicemia en los pacientes que recibieron dexametasona.²⁵

En 1993 Kari²⁶ realizó un estudio de 41 niños con peso menor de 1501g al nacimiento con edad gestacional mayor de 23 semanas con dependencia ventilatoria en el 10º día. Se utilizaron dosis de dexametasona 0.5 mg/k/día por 7 días con control con solución salina. Reporta supresión transitoria de las concentraciones basales de cortisol y respuesta adrenal a la ACTH.²⁶



En 1995 en el estudio de Brozansky²⁷ se aplicó dexametasona en pacientes menores de 1501g con manejo ventilatorio al 7º día en dosis de 0.5 mg/kg/dosis por 3 días en intervalo de 10 días hasta que no requirieran grandes concentraciones de oxígeno, o se lograra la extubación, o que rebasaran las 36 semanas. Se reporta un incremento en el índice en la sobrevida con oxígeno y disminución en la DBP, sin diferencia en la mortalidad ni estancia intrahospitalaria. Se requirió mayor aporte de insulina por hiperglicemia en el grupo que se utilizó dexametasona.²⁶

Hofkosh y cols. 1995, realizó un estudio aleatorizado con pacientes que dependen de ventilación mecánica a los 7 días de vida, uso de dexametasona 0.5 mg/kg/día de 3 a 10 días de vida contra grupo que recibió placebo. Se reportó sin diferencias estadísticamente significativas para MDI y PDI ($p = 0.18$ y 0.14 respectivamente). No hubo diferencias para el perímetro cefálico en ambos grupos.²⁶

En 1998 Kovacs reporta²⁸ un estudio en pacientes menores de 30 semanas de gestación con peso menor de 1501 g con dosis de dexametasona 0.25 mg/kg/día por 3 días continuando con budesonida inhalada hasta el día 18º de vida con grupo control con solución salina; se reporta mortalidad intrahospitalaria similar en ambos grupos, pero menor soporte ventilatorio y menores concentraciones de oxígeno en los pacientes del grupo caso, la incidencia de DBP fue similar en ambos grupos, no se reportan efectos colaterales.²⁸

Papile 1998²⁹ realizó un estudio en dos grupos en el que el primero se aplicó dexametasona a la segunda semana de vida y en el segundo grupo a las 4 semanas de vida, las dosis de dexametasona fueron 0.5 mg/kg/día por 5 días solamente en ambos grupos, el grupo de inicio a las 4 semanas fue el control. Se reporta con disminución en la mortalidad en el primer grupo así como disminución en las concentraciones de oxígeno.²⁹



En 1998, Romagnoli³⁰ utilizó dosis de dexametasona 0.5 mg/kg/día por 6 días, 0.25 mg/kg/día por 6 días y 0.125 mg/kg/día por 3 días (dosis total: 4.75 mg/kg). Los pacientes que recibieron el tratamiento tuvieron un incremento en la complianza dinámica respiratoria y disminución de la DBP. Dentro de las complicaciones se reporta disminución de la ganancia ponderal y miocardiopatía hipertrófica.³⁰

O'Shea y col 1999 administro dexametasona entre 15 y 25 días de vida un total de 42 dosis (0.5mg/kg/día con disminución gradual de 10% cada 3 días) contra grupo placebo. Se incluyeron 118 pacientes en estudio, solo 93 de 95 sobrevivientes tuvieron seguimiento. Reportaron parálisis cerebral en 12 pacientes de 48 del grupo de dexametasona contra 3 de 45 pacientes del grupo control (RR 3.75; IC 95%: 1.13-12.43) sin diferencias en la escala de Bayley.³⁰

Este metanálisis concluye que existe una disminución en la incidencia de DBP a los 28 días de vida y a las 36 semanas de vida así como disminución en la incidencia en la mortalidad, pero sin diferencia en el grupo de dexametasona y los controles tanto en riesgo de infección, neumotórax, retinopatía severa ni hemorragia intraventricular, pero sí un incremento en la incidencia de hiperglicemia e hipertensión arterial asociada al uso de esteroides, así como en la disminución en la ganancia ponderal y en el perímetro cefálico con relación al grupo control.²⁴

Yates³¹ 2010 utiliza dosis bajas de dexametasona (0.05mg/k/día por 16 días) en una cohorte de 50 recién nacidos < de 30 sdg y <1500g con dependencia de soporte ventilatorio a los 14 días de vida comparados con controles históricos quienes recibieron dosis de dexametasona (0.5mg/k/dia), reportando éxito en



extubación al 4º día en 34% y 68% al 7º siendo el promedio de extubación al 7º día.³¹

En cuanto a los efectos adversos no encuentra diferencia estadísticamente significativa en incidencia de hiperglicemia OR 1.55 IC95% (0.44-5.45), hipertensión arterial OR 1.16 IC95% (0.42-3.21), sin registrarse perforaciones gastrointestinales, sepsis o enterocolitis necrosante.³¹

Esquema tardío.

Se reporta en un metanálisis de 9 estudios cuyo objetivo es determinar si el esquema tardío de esteroides es benéfico en el tratamiento de la DBP en los pretérminos. Dicho estudio es continuación de una revisión previa (Halliday 2000) y contiene los datos de un estudio aleatorizado en que el objetivo principal fue examinar los beneficios relativos asociados con el tratamiento tardío (mayor de 3 semanas) de corticosteroides en pacientes pretérminos. Con respecto a la falla a la extubación ésta se disminuyó a los 7 días y a los 28 días pero no al 3er día. No hubo incremento considerable en el riesgo de hiperglicemia, pero el riesgo de glucosuria fue mayor, y se incrementó el riesgo de hipertensión.^{32,33,34,35}

No hubo incremento en intolerancia a la alimentación, perforación intestinal y enterocolitis necrotizante. No se incrementaron los índices de infección. Incrementó la incidencia de retinopatía del prematuro severa. No hubo incremento significativo en ceguera, pero si incremento el riesgo en los índices de examen neurológico anormales. Sin embargo no se incrementó la incidencia de daño neurológico moderado a severo, no hubo efectos significantes en la parálisis cerebral ni el índice de mortalidad. Por otro lado también los esteroides tienen otros efectos significantes como poca ganancia ponderal, la cual se recupera posterior a la terapia con esteroide, esto demostrado tanto en animales como en humano.^{32,33,34,35}



El esquema tardío de esteroide debe aplicarse en niños dependientes de ventilador en el que la dexametasona sea el único recurso para extubarlos; la dosis y duración debe disminuirse tan pronto como sea posible.^{33,34,35}

Las dosis actuales de dexametasona en recién nacidos son 0.5, 0.25, 0.15 mg/kg/día, por semana respectivamente.³⁶ De acuerdo a revisiones de meta-análisis,^{2,20,32,37} las dosis utilizadas para prevención de DBP varía entre 1 y 0.25 mg/kg/día, con diferencias entre el tiempo de administración (1 a 28 días) y disminución gradual de la dosis.²⁰

Banks³⁷ realizó un meta-análisis en donde se revisaron 40 investigaciones clínicas; se refiere que se ha demostrado una disminución de los marcadores inflamatorios y supresión inflamatoria mediada por citosina en recién nacidos pretérminos (RNPT) tratados con dexametasona; adicionalmente los esteroides se han asociado con beneficios fisiológicos pulmonares: incrementan la producción de antioxidantes, favorecen la estabilización celular y de la membrana lisosomal, inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos.³⁷

Según Holliday,¹⁹ la terapia con corticoesteroides reduce la mortalidad neonatal (esquema intermedio) y DBP, pero los efectos adversos a corto plazo son importantes. Parece ser apropiado el uso para los neonatos que no pueden ser destetados de la ventilación mecánica, a una dosis mínima y una corta duración de la terapia. Se sugiere que más investigaciones son necesarias urgentemente, incluyendo seguimiento a largo plazo de sobrevivientes.¹⁹

Yates³¹ en 2011 reportaron un estudio retrospectivo de dexametasona con dosis mínimas de 0.05mg/kg/día en DBP para determinar los efectos a corto plazo



concluyendo que dosis mínimas facilitaban la extubación sin efectos a corto plazo.³¹

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo.

Se revisaron expedientes de los pacientes que recibieron esquema de esteroides en la unidad de cuidados intensivos en el periodo de 2005-2010

Se capturaron variables demográfica y morbilidad en ambos grupos mediante estadística descriptiva.



RESULTADOS

Se capturaron 46 pacientes que recibieron esteroides postnatales durante su estancia hospitalaria en el periodo de tiempo estudiado

En cuanto las características demográficas de los pacientes se reporta: peso al nacer entre 560 g a 3140 g (media de 1210 g), la edad gestacional media de 30.2 semanas, genero 54.3% masculino y 45.6% femenino, el 79.1% con retraso en el crecimiento intrauterino, el 56.5% recibieron esteroides prenatales y 78.2% surfactante profiláctico. (ver cuadro I).

Al describir las morbilidades las más importantes reportadas en porcentajes, se encuentra hemorragia intraventricular (56.6%), predominando la grado II en 23.9%, leucomalacia periventricular en 43.4%, displasia broncopulmonar leve (15.2%), moderada (30.4%) y severa (41.3%). Así mismo se reportan 8 defunciones (17.3%) (ver cuadro II).

Al describir los efectos adversos a corto plazo encontramos hiperglicemia predominando el 2º y 7º día durante su monitorización (13.6%), sin reportarse perforación gástrica o hipertensión arterial (ver cuadro III).

De los 46 pacientes estudiados, 43 recibieron un esquema de esteroide, 50% recibió 0.15mg/k/día y 43.4% se administró 0.25mg/k/día, en 3 de ellos se utilizó un segundo esquema de esteroide con la misma dosis (6.5%). (ver cuadro IV)

Al describir el esquema de esteroide postnatal utilizado y extubación encontramos que en el grupo que se administró 0.15mg/k/día en 73.9% se logró extubación exitosa, en 8.6% se requirió reintubación, con respecto al grupo que se administró



0.25mg/k/día se logró en 69.5% éxito en la extubación y en 13% requirió reintubación, por otra parte en este grupo de pacientes se utilizó un 2° esquema

de esteroide postnatal con fines de extubación y se logró en 66.6% de ellos. (ver cuadro V)

Al describir tiempo de exposición del esteroide y sus efectos clínicos encontramos que el inicio de la administración de esteroide fue en el día 10 de vida, durante 9 días y se logró la extubación exitosa en el día 3. (ver cuadro VI)



DISCUSION

Durante años se han utilizado esteroides postnatales en el periodo neonatal, The Vermox Oxford Neonatal Network reporta que su uso ha incrementado de 19% a 29% en 1997, siendo dexametasona la preferida, bajo la consideración que al ser la DBP probablemente resultado de una inflamación persistente del pulmón y el uso de medicamentos antiinflamatorios poderosos como esta es razonable, por otra parte conocemos la evidencia que asocia su uso a daño neurológico sobretodo en los esquemas tempranos (<96 h), las guías actuales avaladas por Asociaciones de Pediatría en Norteamérica y Europa, así como la Academia Americana de Pediatría no lo recomiendan como uso de rutina, limitándose a ensayos clínicos aleatorizados y en circunstancias excepcionales como dependencia de soporte ventilatorio. La Asociación Europea de Medicina Perinatal apoya las mismas recomendaciones.

No hay evidencia al momento que nos indique cual es la dosis y tiempo ideal de administración sin embargo de acuerdo a los ensayos clínicos que se han realizado encontramos que los pacientes que reciben el esteroide posterior a los 7 y 14 días de vida (moderadamente temprano) no se han asociado con incremento de riesgo de parálisis cerebral RR 0.83 IC95% (0.39,1.74) al igual que el esquema tardío (>3semanas) con RR 1.20 IC95% (0.77,1.85), a diferencia del esquema temprano(<96h) con RR 1.69 IC95% (1.20,2.38), sin haber incremento de riesgo en examen neurológico y el resultado combinado de muerte y/o parálisis cerebral, por lo que se considera es importante el tiempo de administración.



El régimen de esteroides postnatales en los ensayos clínicos hasta 2003 reportado por Halliday en su revisión sistemática encuentra que el esteroide más utilizado fue dexametasona con dosis de 0.5mg/k/día con reducciones graduales del 50% que varían en algunos estudios, con tiempo de administración de hasta de 42 días.

Las características demográficas de estos estudios predominan RN <1500 g sin embargo en nuestro estudio la población estudiada fue de 25-39 semanas de gestación (SDG) y con pesos de 560-3140 g (media 1210g), al igual a lo reportado por Halliday donde no hay incremento de riesgo de morbilidades como hemorragia intraventricular (HIV) grave RR 0.44 IC95% [0.17, 1.15], en nuestra población sólo se reporta 2.1%, sin embargo por el tipo de estudio no puede concluirse al respecto.

Dentro de los efectos adversos a corto plazo reportados en los diversos ensayos clínicos encontramos que con respecto al esquema de administración moderadamente temprano se encuentran el mayor riesgo de hiperglicemia (n=659) RR 1.51 IC95% (1.20,1.90) con NNH (número necesario a dañar) de 8, hipertensión arterial (n=599) RR 2.73 IC95% (1.95,5.95) con NNH de 20, hemorragia gastrointestinal (n=485) RR 1.74 IC95% (1.02,2.98) con NNH de 17, entre otras variables reportadas encontramos hipertrofia miocárdica (n=168) RR 3.29 IC95% (1.50,7.2) con NNH de 5, sepsis (n=659) RR 1.35 IC95% (1.06,1.71) con NNH de 11, sin incremento de riesgo de enterocolitis necrosante (n=563) RR 0.76 IC95% (0.38,1.49). Yates comenta que no encuentra diferencia estadísticamente significativa en efectos adversos a corto plazo durante la administración del esteroide (hiperglicemia OR 1.55 IC95% (0.44,5.45), hipertensión arterial OR 1.16 IC95% (0.42,3.21), sin registrarse perforaciones gastrointestinales, sepsis o enterocolitis necrosante)



En nuestro estudio es importante señalar que el uso de esteroide postnatal (dexametasona 0.25mg/k/día y 0.15mg/k/día) fue en el 100% de los casos indicado con fines de extubación considerándose dependencia de soporte ventilatorio mayor de 10 días , se reporta como efectos adversos a corto plazo predominio de hiperglicemia (glicemia central ≥ 150 mg/dl) en 13.6%, siendo su

incidencia mayor en 2º y 7º día de administración, no encontramos otros efectos adversos como perforación gastrointestinal e hipertensión arterial

Con respecto al éxito a la extubación Halliday reporta falla a la extubación al tercer día (n=77) RR 0.92 IC95% [0.74, 1.14], sin embargo con reducción de riesgo en falla a la extubación al 7º día RR 0.62 IC95% [0.46, 0.84] , los misma reducción de riesgo se observa en los otros esquema de administración de esteroides (temprano y tardío). Yates en 2010 reporta éxito en extubación al 4º día de 34% y 68% al 7º día OR 11.34 IC 95% (1.05 , 45.1) y el tiempo promedio de extubación fue de 7.4 días. En nuestro estudio se reporta éxito en extubación de 73.9% cuando se utiliza dosis de 0.15mg/k/día y 69.5% en dosis de 0.25mg/k/día, con promedio de día de extubación a 3er día (media 7º día), con tiempo de administración de esteroide en promedio de 9 días.



CONCLUSIONES

La evidencia de revisiones sistemáticas es que los esteroides postnatales no deben ser utilizados en los primeros 4 días de vida, sin embargo su uso a juicio del clínico y con consentimiento informado a los familiares de los posibles efectos adversos a corto y largo plazo deben ser considerados sobretodo en pacientes con dependencia de soporte ventilatorio. Por el momento se considera que el esquema moderadamente temprano no es asociado con riesgo de daño neurológico a largo plazo, creemos que es indispensable que existan ensayos clínicos aleatorizados que establezcan la seguridad y eficacia del uso de esteroides postnatales, además de evaluar la dosis correcta con mínimos o nulos efectos adversos, de igual manera puntualizar sobre los días de exposición al fármaco necesarios para obtener los mejores resultados.

En nuestro estudio encontramos que el uso de esteroides postnatales es eficaz en lograr la extubación, con mínimos efectos adversos como hiperglicemia, sin reportarse eventos adversos como hipertensión arterial sistémica o perforación gastrointestinal que comprometan la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Es importante contar con recomendaciones del uso de esteroides postnatales actualizadas para normar nuestra práctica diaria y mejorar la sobrevida y calidad de vida de los pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Merrit A, Deming D, Boynton B. The “new” broncopulmonary dysplasia: challenges and commentary. 2009; 14: 345-357
2. Andla KA, Conway D. Steroid Therapy in the high-risk neonate: benefits and risks. Clin Obstet Gynecol, Volume 46(1). March 2003. 190-210.
3. Northway WH, Rosan RC. Radiographic features of pulmonary oxygen toxicity in the newborn: Bronchopulmonary dysplasia. Radiology. 1968; 91(1): 49-58.
4. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. J Pediatr. 1979;95(5):819-23.
5. Shennan AT, Dunn MS, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: predictions from oxygen requirements in the neonatal period. Pediatrics 1988; 82:527-32.
6. Gregoire MC, Lefebvre F, Glorieux J. Health and development outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 1998; 101: 856-859.
7. Keith B, Neil M, Finer D. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. Clinics in Perinatology. 1998; 25 :236-245.
8. Bancalari E. Epidemiology and risk factors for the new bronchodysplasia. NeoReviews 2000. 1;2-5.
9. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. Review Article. American Journal of Perinatology 2001. 18: 1-7.



10. Grier D, Halliday H. Management of bronchopulmonary dysplasia in Infants Guidelines for corticosteroid Use. *Drugs*.2006; 65: 15-29
11. Nupponen I. Early dexamethasone decreases expression of activation markers on neutrophils and monocytes in preterm infants. *Acta paediatr* 2002; 91: 1200-7.
12. Farell PA, Fiascone. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: a Review for the Pediatrician. *Curr Probl Pediatr*. 1997.
13. Toce S, Farell P, Leavitt L et al. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984; 138: 581-585.
14. Van Marter L. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal & Medicine*.2009;14: 358-366
15. Sankar J, Agarwal R, Ashok K . Chronic lung disease in newborns. *Indian Journal of Pediatrics* 2008;75:369-378
16. Ambalavanan N, Van Meurs K, Perrit R, Carlo W, Ehrenkranz R, Stevneson D, Lemons J, Poole W. Predictors of death or broncopulmonary dysplasia in preterms with respiratory failure. *Journal of Perinatology*. 2008; 28: 420-426
17. Ballabh P et al. Respiratory burst activity in bronchopulmonary dysplasia and changes with dexanethasone. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 392-99.
18. Laughon M. Prevencion of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal & Medicine*.2009;14: 374-382
19. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1).
20. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1).



21. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1).
22. Taeush HW, Wang NS, Baden M, Baucer CR, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. II Pathology. *Pediatrics* 1973;52:850-4.
23. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:95-101.
24. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1505-1510.
25. Durand M, Sardesai S, McEvoy Z. Effect of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomised controlled trial. *Pediatrics* 1995; 95: 584-590.
26. Kari MA, Heinone K, Ikonen RS, Koivisto N. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993; 68: 566-569.
27. Brozansky BS, Jones JG, Gilmore CH et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1995; 126: 769-776.
28. Kovacs L, Davis GM, Faucher D. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Pediatr* 1998; 87: 792-798.
29. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1112-1118.



30. Romagnoli C, Vento G, Zecca E, Tortorolo L et al. Il dezametazone nella prevenzione della patologia polmonare cronica del neonato pretermina: studio prospettico randomizzato. Riv Ital Pediatr. 1998; 24: 283-288 (abstract)
31. Yates H.L. Minidex. Very low dose dexametasone (0.05 mg/k/day) in chronic lung disease. Arch Dis Child Fetal Neonetal 2011;191-193
32. American Academy of Pediatrics – Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109: 330-8
33. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. A randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very low birth weight infants. Acta paediatr. 1992;81: 751-756.
34. Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexametasone in neonatal chronic lung disease: a 3 years follow-up Pediatrics 1995; 96: 897-906.
35. Vincer MJ, Allen AC. Double blind controlled trial of 6 day pulse of dexametasone for very low birth weight infants, who are ventilator dependent at 4 weeks of age. Pediatr Res 1998;43: 201A
36. Pack C et al. Pituitary-Adrenal suppression and recovery in preterm very low Birth Weight infants after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997; 2429-32.
37. Banks BA. Postnatal Dexamethasone for bronchopulmonary Dysplasia. A Systemic Review and Meta-analysis of 20 years of clinical trials. NeoReview 2002. 9; 24-34.
38. Katzung BG. Farmacología Básica y Clínica. 4ª edición. Manual Moderno. México 1998. 922 págs.



CUADROS Y FIGURAS

Cuadro I. Características demográficas de los pacientes

Pacientes que ingresaron a UCIN durante enero 2005 a diciembre 2010 que recibieron Esteroides Post natales para extubación. N=46(%)

Genero	
Femenino	21 (45.6)
Masculino	25 (54.3)
Edad Gestacional (semanas)*	25-39 (30.2)
Peso (gr)*	560-3140 (1210)
RCIU[±]	34(79.1)
Esteroides prenatales	26(56.5)
Surfactante profiláctico	36(78.2)

**en paréntesis se expresan las medias*

± Retraso en el crecimiento intrauterino



Cuadro II. Morbilidad de los pacientes

Patología	N(%)
HIV	26(56.6%)
<i>Grado I</i>	8(17.3%)
<i>Grado II</i>	11(23.9%)
<i>Grado III</i>	6(13%)
<i>Grado IV</i>	1(2.1%)
Leucomalacia periventricular	20(43.4%)
Displasia Broncopulmonar	40(46.9%)
<i>Leve</i>	7(15.2%)
<i>Moderada</i>	14(30.4%)
<i>Severa</i>	19(41.3%)
Muerte	8(17.3%)



Cuadro III. Efectos adversos a corto plazo de los pacientes que recibieron esteroide postnatal

Día de esteroide	Hiperglicemia (glucosa central ≥ 150 mg/dl) N(%)
Día 1	5(11.4%)
Día 2	6(13.6%)
Día 3	5(11.4%)
Día 4	5(11.4%)
Día 5	5(11.4%)
Día 6	3(6.8%)
Día 7	6(13.6%)
Día 8	4(9.1%)
Día 9	3(6.8%)



Cuadro IV. Esquema de esteroide postnatal utilizado y número de dosis

Esquema de esteroide	1 ^a dosis N(%)	2 ^a dosis N(%)
0.15mg/k/día	23(50%)	
0.25mg/k/día	20(43.3%)	3(6.5%)



Cuadro V. Esquema de esteroide y extubación

<i>Esquema de esteroide (0.15mg/k/día)</i>	1ª dosis N(%)	2ª dosis N(%)
Éxito en extubación	17(73.9%)	
Reintubación	2(8.6%)	
<i>Esquema de esteroide (0.25mg/k/día)</i>	1ª dosis N(%)	2ª dosis N(%)
Éxito en extubación	16(69.5%)	2(66.6%)
Reintubación	3(13%)	1(33.3%)



Cuadro VI. Características de la administración de esteroide postnatal

Variables	
Días de vida al inicio de esteroide postnatal (media)	7-88(26.4)
±moda	±10
Días de administración (media)	4-17(9)
Día de extubación(media)	2-18(7)
±moda	3

