

Uso prenatal de dexametasona para leucomalacia periventricular en niños prematuros

RESUMEN

Introducción: la premadurez causa discapacidad y afecta entre 5 y 8 % de los nacimientos; 5 a 24 % de los niños prematuros tiene riesgo de desarrollar leucomalacia periventricular. El uso de esteroides es controversial para prevenirla.

Métodos: demostrar si el uso prenatal de dexametasona disminuye el riesgo de leucomalacia periventricular en 110 niños prematuros con peso corporal < 1500 g: 55 no recibieron dexametasona (grupo 1) y 55 sí (grupo 2). Se registró historia clínica, hallazgos y necesidad de oxigenoterapia. A las cuatro semanas de edad se les realizó ecografía transfontanelar.

Resultados: en el grupo 1 se detectaron seis niños con leucomalacia periventricular (10.9 %) y tres (5.4 %) en el grupo 2 ($RR = 0.5$, IC 95 % = 0.13-1.90. Por ecografía, en el grupo 1 se identificaron 16 (29 %) con hemorragia intraventricular y tres (5.45 %) con hidrocefalia severa; en el grupo 2, 16 (29 %) con hemorragia intraventricular y cuatro (7.27 %) con hidrocefalia severa. No existieron diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones: aunque no hubo diferencia significativa entre la incidencia de leucomalacia periventricular y la administración prenatal de esteroides, se observó protección en el grupo que los recibió.

SUMMARY

Background: prematurity is observed in 5-8 % of deliveries, and is frequent cause of handicap. Premature have 5-24 % risk for developing periventricular leukomalacia (PLM). The use of antenatal steroids (AS) is controversial for preventing PLM.

Methods: we studied 110 premature neonates < 1500 g, divided in 2 groups: control (group 1, $n = 55$), and group 2 ($n = 55$) who received antenatal dexamethasone. We registered clinical data, evolution and use of oxygen or mechanical ventilation. At one month age a transfontanelar ultrasound was done looking specific PLM.

Results: in group 1, found 6/55 (10.9 %) with PLM and 3/55 (5.4 %) in group 2, RR = 0.5, CI 95 % (0.13-1.90). In group 1: 30/55 (54.54 %) the ultrasound was normal; in 16 (29 %) had intraventricular haemorrhage, and in 3 cases (5.45 %) had severe hydrocephalus. In group 2: 32/55 (58.18 %) ultrasound was normal, 16/55 (29 %) had intraventricular haemorrhage, 4/55 (7.27 %) had severe hydrocephalus. We did not find significant difference between other variables in both groups.

Conclusions: there was no significant difference in PLM incidence between patients who did or did not receive antenatal dexamethasone.

Departamento de Neonatología, Hospital de Gineco-obstetricia 23, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Correspondencia:
Ricardo Jorge
Hernández-Herrera.
Correo electrónico:
richdzher@hotmail.com

Introducción

Las mejoras y protocolización de la asistencia obstétrica y neonatal han aumentado la supervivencia de los niños con premadurez extrema. Estos niños tienen un riesgo mayor de desarrollar una amplia variedad de patologías a largo plazo, que incluyen parálisis cerebral, retardo mental, desempeño escolar deficiente, déficit del crecimiento y morbilidad respiratoria aumentada.¹ Estudios epidemiológicos sitúan a la prema-

durez como causa de discapacidad de origen cerebral; se observa en uno de cada 1000 nacimientos. Las anomalías del desarrollo de origen cerebral se asocian con síntomas que incluyen alteraciones motoras propias de la parálisis cerebral (hemiplejía, diplegia, paraplejía), retraso mental (sobre todo en los niños prematuros extremos), epilepsia, trastornos del crecimiento, déficit de atención, defectos auditivos y defectos visuales.² Hay tres grandes categorías de lesiones cerebrales que pueden distinguirse en el niño prematuro:

Palabras clave
esteroides
leucomalacia
periventricular

Key words
steroids
leukomalacia,
periventricular

1. *Lesiones de la sustancia blanca periventricular:* se incluyen entidades neuropatológicas diferentes como la leucomalacia periventricular (quística o no) que origina frecuentemente dilatación de ventrículos cerebrales, infartos hemorrágicos y quistes porencefálicos.
2. *Hemorragias no parenquimatosas:* agrupan a las hemorragias subependimarias, intraventriculares y subaracnoides.
3. *Infartos cerebrales:* corresponden a hemorragias parenquimatosas de localización perivenricular secundarias a la disminución del flujo sanguíneo venoso cerebral o a infarto venoso secundario.²

Además de los hallazgos ecográficos, en el electroencefalograma es habitual encontrar puntas rolándicas, patognomónicas de estos trastornos en el periodo neonatal. El infarto hemorrágico es diagnosticado durante la primera semana de vida como una imagen hiperdensa en la ecografía transfontanelar de localización perivenricular unilateral. La leucomalacia perivenricular puede hacerse evidente a las dos o tres semanas de vida, supone necrosis de la sustancia blanca perivenricular que evoluciona hacia imágenes quísticas visibles en la ecografía o hacia la gliosis reactiva no visible en la ecografía. Al parecer las lesiones quísticas que pueden observarse por ecografía se relacionan con peor evolución, pues 59 % de los recién nacidos que las presentan tienen defectos motores y cognitivos, en comparación con 3 % de quienes no las muestran.^{2,4}

La leucomalacia se puede considerar el resultado de la influencia de múltiples factores, algunos de los cuales comienzan antes del nacimiento.¹ Todos estos factores inciden en una producción incrementada de agentes oxidantes y radicales libres, en la activación de la microglia, muerte y fagocitosis de las células precursoras, en lesiones axonales y disfunción de células endoteliales y, por

ultimo, en defectos en la migración neuronal y disfunción secundaria de las neuronas superficiales de la corteza. Algunos autores consideran que es el resultado de una isquemia cerebral en una zona mal vascularizada como la sustancia blanca.^{2,4,5}

Es posible llevar a cabo algunas medidas preventivas dirigidas fundamentalmente a evitar la premadurez o a promover la maduración pulmonar en los niños que inminentemente serán prematuros.^{1,2,5-9} Desde hace más de tres décadas se han utilizado esteroides prenatalmente. En 1972, Liggins y Howie³ informaron por primera vez los efectos benéficos del uso prenatal de los esteroides sobre la maduración pulmonar y el síndrome de dificultad respiratoria; actualmente se conoce que su administración está asociada con disminución de la incidencia de la hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y mortalidad neonatal. Estas investigaciones han marcado la pauta para realizar nuevos estudios y valorar el uso e indicación de los esteroides para prevenir las complicaciones neurológicas. Al respecto se ha buscado la relación entre el uso de esteroides y la protección contra las lesiones cerebrales en niños prematuros, como la leucomalacia perivenricular. En un estudio retrospectivo analítico comparativo, 833 niños con edad gestacional de 24 a 31 semanas fueron clasificados en tres grupos: el primero recibió dexametasona prenatal, el segundo fue tratado con betametasona prenatal y el tercero no recibió esteroides; en el análisis de riesgo para el desarrollo de leucomalacia se concluyó que la administración prenatal de betametasona estuvo asociada con menor riesgo.⁴

En un ensayo con 115 neonatos con edad gestacional de 24 a 34 semanas y con peso de 500 a 1750 g, se realizó la comparación de grupos con y sin esteroides prenatales; se registró 56 % de disminución en la prevalencia de leucomalacia perivenricular en el grupo con exposición prenatal a esteroides.⁵

Para determinar los avances a corto plazo de la exposición a dexametasona y betametasona antenatal-

Cuadro I
Resultados de la ecografía transfontanelar en niños prematuros con peso corporal < 1500 g

| | Grupo 1 (n = 55) | | Grupo 2 (n = 55) | | Total | p |
|-----------------------------|------------------|-------|------------------|-------|-------|----|
| | n | % | n | % | | |
| Leucomalacia perivenricular | 6 | 10.90 | 3 | 5.40 | 9 | ns |
| Hemorragia perivenricular | 16 | 29.09 | 16 | 29.09 | 32 | ns |
| Hidrocefalia | 3 | 5.45 | 4 | 7.27 | 7 | ns |
| Normal | 30 | 54.54 | 32 | 58.18 | 62 | ns |

Valor significativo p < 0.05, ns = no significativo, grupo 1 = sin dexametasona, grupo 2 = con dexametasona

les se analizaron 550 niños vivos con peso \leq 1750 g expuestos a esteroides prenatales, valorados por ecografía cerebral para identificar leucomalacia y hemorragia intraventricular; se concluyó que no existían diferencias, con excepción del número de dosis de esteroides recibidas.¹⁰

En ensayos clínicos donde se comparó la dexametasona con la betametasona se encontró que la última disminuía significativamente la mortalidad y que la dexametasona estuvo asociada con incremento en el desarrollo de leucomalacia periventricular.¹¹ Aun cuando los esteroides antenatales son un estándar en el cuidado de embarazadas con riesgo para partos prematuros antes de las semanas 32, la elección del mismo y la dosis no han sido estandarizados.

En ratas albinas suizas se han comparado los efectos de la betametasona y de la dexametasona en la maduración pulmonar y hepática y en la ganancia de peso, administrándoles dosis únicas o dosis repetidas. Se registró que los grupos expuestos a esteroides presentaron menor peso hepático, pulmonar y corporal; en cuanto a las dosis repetidas se tuvo mayor mortalidad en el grupo con dexametasona. Por lo anterior se concluyó que a dosis repetidas de esteroides se tenía un aumento en la madurez fetal pero a expensas del crecimiento fetal y neonatal.⁶

Métodos

El objetivo de la presente investigación fue conocer si el uso prenatal de dexametasona disminuye la incidencia de leucomalacia en neonatos prematuros con peso corporal $<$ 1500 g. Se realizó un estudio observacional analítico, prospectivo de dos cohortes, con y sin exposición a dexametasona prenatal. Se incluyeron recién nacidos prematuros con $<$ 1500 g de peso corporal nacidos en el Hospital de Gineco-obstetricia 23, en Monterrey, Nuevo León, de quienes se registró edad de gestación al nacimiento, peso, vía de nacimiento, calificación Apgar, si la madre recibió dexametasona prenatal 24 horas previas al nacimiento con esquema completo (tres o cuatro dosis con intervalo de 12 horas), aplicación de oxígeno, con o sin ventilación mecánica. Al cumplir cuatro semanas de vida extrauterina, un radiólogo pediatra les realizó ecografía transfontanelar para buscar datos de leucomalacia periventricular; utilizó un equipo ESAOTE Technos SP con transductor microconvexo con frecuencia intermedia de 5 a 7.5 MHz.

El tamaño de la muestra fue obtenido con la fórmula para estudios de cohorte; alternadamente se asignó un paciente al grupo estudio y uno al control.

Se incluyeron 110 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se les dio seguimiento hasta la realización de la ecografía transfontanelar, 55 no recibieron dexametasona prenatalmente (grupo 1) y 55 recibieron dexametasona prenatalmente (grupo 2). Se realizó el análisis estadístico con medidas de proporción como prevalencia, medidas de tendencia central, cálculo de riesgo relativo como medida de asociación y χ^2 .

Resultados

Se evaluaron 110 neonatos prematuros: nueve tuvieron leucomalacia periventricular, seis en el grupo sin dexametasona y tres en el grupo que sí la recibió (10.9 % *adversus* 5.4 %), con RR = 0.5 (IC 95 % = 0.13-1.90). Los niños del grupo 1 tuvieron un peso corporal promedio de 1114 g y los del grupo 2 de 1144 g; la edad gestacional fue de 29 semanas en promedio en ambos grupos. La relación de sexos fue 1.3 *adversus* 1.2 mujer/hombre para cada grupo. El Apgar en promedio fue de 7 y 8 a los cinco minutos en ambos grupos. Respectivamente para los grupos 1 y 2, 42 *versus* 53 pacientes nacieron por cesárea.

A la ecografía transfontanelar, 30 niños (54.54 %) del grupo 1 no mostraron trastornos, en 16 (29 %) se observó hemorragia intraventricular y en tres (5.45 %), hidrocefalia severa; en el grupo 2, 32 (58.18 %) sin anomalías, 16 (29 %) con hemorragia intraventricular y cuatro (7.27 %) con hidrocefalia severa. No se identificó diferencia significativa en las variables de estudio entre ambos grupos (cuadro I). En total 50 pacientes recibieron oxigenoterapia en cualquiera de sus modalidades en el grupo 1 y 50 en el grupo 2; 41 (74.5 %) recibieron ventilación mecánica en el grupo 1 y 35 (63.6 %) en el grupo 2 (*p* no significativa, $\chi^2 = 1.0$ y RR = 0.88).

Discusión

En el Hospital de Gineco-obstetricia 23 de Monterrey aproximadamente 2 % de los recién nacidos (378 de 1873) tiene un peso corporal menor de 1500 g, en otras palabras, hay un prematuro por cada 49 nacimientos. En dicho hospital de forma rutinaria se administra dexametasona a embarazadas con alto riesgo de parto antes de las 34 semanas, para contribuir con la maduración pulmonar fetal. Si bien la dexametasona no es de primera elección, se debe tomar en cuenta la protección al sistema nervioso central, la prevención de riesgos mayores para desarrollar hemorragias intracraneales, hidrocefalia y leucomalacia periventricular, objetivo de nuestro estudio.

En la literatura existe información sobre el uso de esteroides prenatales¹²⁻¹⁸ y su comparación con grupo placebo o no expuesto. Nosotros encontramos una incidencia de 8.1 % (9/110 casos) de leucomalacia periventricular en prematuros con peso $<$ 1500 g: 10.9 % en el grupo que no recibió dexametasona prenatal y 5.4 % para el grupo que sí, con 5 % menor riesgo en éste; de tal forma se obtuvo un riesgo relativo con efecto protector por el uso del esteroide.

En otro estudio se indica una prevalencia de leucomalacia periventricular de 36.2 % en el mismo grupo de edad, sin que se mencione si hubo exposición a esteroides prenatales.¹⁹ En una investigación realizada en dos años a pacientes en esta misma unidad con valoración por ecografía transfontanelar antes del egreso al domicilio se registró una prevalencia de 6.3 % en niños con peso corporal $<$ 2000 g y de 13.7 % en niños con $<$ 1500 g.²⁰

En otros análisis donde se compararon niños con < 1750 g de peso corporal con y sin administración prenatal de esteroides se encontró disminución de 56 % en el riesgo de presentar leucomalacia periventricular, sin embargo, no se menciona el tipo de esteroide recibido.^{4,5}

En el presente trabajo no se demostró diferencia significativa en los dos grupos de estudio en relación con la edad, el peso, la vía de nacimiento, el Apgar y la necesidad de ventilación mecánica. En publicaciones en las que se estudian factores de riesgo para leucomalacia periventricular se refieren resultados no estadísticamente significativos en la vía de nacimiento;²¹ en calificación Apgar a los cinco minutos y respecto a la necesidad de ventilación mecánica y oxígeno suplementario, en los grupos que recibieron esteroides prenatales se observó diferencia significativa en comparación con los grupos sin esteroides prenatales.⁴

Si bien la betametasona ofrece más ventajas que la dexametasona para la prevención de lesiones del sistema nervioso central, no está incluida en el cuadro básico del sector salud.

Conclusiones

El uso de dexametasona prenatal no disminuye en forma significativa la incidencia de leucomalacia periventricular en prematuros < 1500 g de peso corporal, pero es un factor protector para los hijos prematuros de las madres que la recibieron con esquema completo antes del nacimiento.

Referencias

1. Marret S, Marpeau L. Grand prematurity, risk of neuropsychic handicaps and neuroprotection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29(4):373-384.
2. Überos FJ. Morbilidad asociada a la prematuridad. Granada: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria; 2005. Disponible en <http://www.sepeap.org/revisiones/neonatologia/prematuridad.htm>
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50(4):515-525.
4. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341(16):1190-1196. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199910143411604>
5. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 2001;97(1):135-139.
6. Ozdemir H, Guvenal T, Cetin M, Kaya T, Cetin A. A placebo-controlled comparison of effects of repetitive doses of betamethasone and dexamethasone on lung maturation and lung, liver, and body weights of mouse pups. *Pediatr Res* 2003;53(1):98-103.
7. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117(5):1503-1510.
8. Murguía-de Sierra MT. Esteroides en neonatología: entusiasmo, uso, abuso y desuso. ¿Dónde está el justo medio? *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;(5)62:313-318.
9. Kumazaki K, Nakayama M, Sumida Y, Ozono K, Mushiake S, Suehara N, et al. Placental features in preterm infants with periventricular leukomalacia. *Pediatrics* 2002;109(4):650-655.
10. Bar-Lev MR, Maayan-Metzger A, Matok I, Heyman Z, Sivan E, Kuint J. Short-term outcomes in low birth weight infants following antenatal exposure to betamethasone versus dexamethasone. *Obstet Gynecol* 2004;104(3):484-488.
11. Jobe AH, Soll RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):878-881.
12. Vermeulen GM, Bruinse HW, Vries LS. Factores de riesgo perinatales de anomalías del desarrollo neurológico tras el parto pretérmino. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;2:80-85.
13. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newham JP. Repeated antenatal corticosteroids: effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):588-595.
14. Pichler G, Urlesberger B, Schamölzer G, Müller W. Effect of tilting on cerebral haemodynamics in preterm infants with periventricular leuencephalomalacia. *Acta Paediatr* 2004;93(1):70-75.
15. Babnik J, Stucin-Gantar I, Kornhauser-Cerar L, Sinkovec J, Wraber B, Derganc M. Intrauterine inflammation and the onset of periintraparenchymal hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* 2006;90(2):113-121.
16. Dammann O, Hagberg H, Leviton A. Is periventricular leukomalacia an axonopathy as well as an oligopathy? *Pediatr Res* 2001;49(4):453-457.
17. Smrcek JM, Shwartzau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(1):26-32.
18. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):491-497.
19. Maria A, Gupta A, Aggarwal R, Sreenivas V, Paul VK, Deorari AK. Incidence of periventricular leukomalacia among a cohort of very low birth weight Neonates (< 1500 g). *Indian Pediatr* 2006;43(3):210-216.
20. Hernández-Cabrera MA, Flores-Santos R, García-Quintanilla JF, Hernández-Herrera RJ, Alcalá-Galván LG, Castillo-Martínez NE. Prevalencia de leucomalacia periventricular en neonatos prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47(2):147-150.
21. Vermeulen GM. Parto espontáneo pretérmino: reducción, tratamiento y resultado. *Eur J Obstet Gynecol Rep Med* 2001;1:181-183.