



Uso de esteroides en el periodo postnatal

Graciela Hernández-Peláez,* Deneb Morales-Barquet**

* Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

** Médico residente del 5° Año de Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

RESUMEN

El uso de esteroides en el periodo postnatal es una de las prácticas clínicas más comunes y controvertidas en neonatología, debido a la mejoría que producen en la función pulmonar como parte del tratamiento y prevención de la displasia broncopulmonar en los recién nacidos de alto riesgo. Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos adversos significativos, principalmente a nivel neurológico, que se asocian a parálisis cerebral infantil y disminución de la función cognitiva, por lo que su uso debe limitarse a casos de enfermedad pulmonar severa. El uso de esteroides alternos a la dexametasona no ha demostrado una diferencia significativa en los requerimientos de oxígeno o un retiro ventilatorio más rápido, por lo que se han propuesto esquemas con hidrocortisona, como una alternativa que tiene menores efectos adversos en el neurodesarrollo a largo plazo. Recientes estudios proponen el uso de esteroides inhalados como una alternativa de tratamiento, siendo menores los efectos sistémicos.

Palabras clave: Esteroides, neurodesarrollo, displasia broncopulmonar.

ABSTRACT

The use of steroids in the postnatal period is one of the most common and controversial clinical practices in neonatology because they produce improvement in lung function as part of treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk newborns. However, these drugs have significant adverse effects, mainly at neurological level, that are associated with children cerebral palsy and decreased cognitive function, so its use should be limited to cases of severe lung disease. Steroid use alternative to dexamethasone did not demonstrate a significant difference in oxygen requirements or a faster ventilatory withdrawal, so it has been proposed schemes using hydrocortisone as an alternative that has fewer side effects in the long-term neurodevelopment. Recent studies have proposed the use of inhaled steroids as a treatment alternative with lower systemic effects.

Key words: Steroids, neurodevelopment, bronchopulmonary dysplasia.

INTRODUCCIÓN

En neonatología, la decisión del médico de iniciar tratamiento con esteroides es una de las más difíciles en la práctica clínica, debido a su asociación con efectos adversos que ponen en peligro la vida de los pacientes, así como un mayor riesgo de secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo, lo que puede, en circunstancias clínicas especiales, sobrepasar los beneficios de su uso.

A pesar de la gran cantidad de estudios publicados sobre el uso de esteroides en la etapa postnatal, aún existen muchas dudas acerca de sus indicacio-

nes, sobre todo por los efectos adversos reportados. Aunque existen recomendaciones de suspender el uso de esteroides postnatales, realizadas en el año 2002 por la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Canadiense de Pediatría, la mayoría de las instituciones se continúan utilizando debido a su efecto a corto plazo en la función pulmonar, por lo que es necesario comprender los principales mecanismos de acción y los efectos secundarios, para resolver las siguientes interrogantes:

¿Cuándo los beneficios del uso de glucocorticoides sobrepasan a los riesgos?

¿Cuál es la forma más apropiada de utilizar los glucocorticoides, tipo, duración y dosis?

ANTECEDENTES

En 1972, Liggins y Howie demostraron que los esteroides prenatales administrados a la madre en riesgo de parto pretérmino reducían la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la mortalidad de pacientes prematuros.¹

La reducción de la severidad y la incidencia del SDR ha dado como resultado disminuir los requerimientos de la terapia con surfactante, utilizar menores concentraciones de oxígeno suplementario y disminuir la ventilación mecánica prolongada durante el periodo neonatal. Los recién nacidos prematuros expuestos a glucocorticoides antenatales presentan una mayor estabilidad circulatoria, así como una disminución de la hemorragia intraventricular (HIV) y la enterocolitis necrosante (ECN), en comparación con los neonatos no expuestos.¹ Sin embargo, el uso de esteroides antenatales no reduce el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

El primer estudio sobre uso de esteroides postnatales en pacientes prematuros fue publicado en 1956, en donde se evaluaban los efectos sobre el SDR en neonatos hijos de madres diabéticas. El primer estudio controlado, reportado por Baden *et al*, en el año de 1972, comparó el uso de hidrocortisona con placebo en 44 neonatos con SDR, sin encontrar beneficios significativos en los pacientes tratados con esteroides.

En los años ochenta y principios de los noventa, diversos estudios controlados indicaron que el uso de esteroides en la etapa postnatal se asociaba a un menor requerimiento de oxígeno y uso de ventilación mecánica, por lo que esta intervención tuvo gran aceptación. La mayoría de tales estudios controlados utilizaban dexametasona intravenosa y medían como variable primaria las consecuencias en la enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacimiento.

Un estudio retrospectivo de las secuelas a largo plazo en pacientes con un peso < 750 g encontró que el uso de dexametasona se incrementó de 43% en pacientes nacidos entre 1990 y 1992, a 84% en pacientes nacidos entre 1993 y 1995, lo cual indica que el uso de esteroides se volvió rutinario.²

Las interrogantes acerca de las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo asociadas al uso de corticoesteroides se hicieron comunes en los años noventa, cuando el seguimiento de pacientes expues-

tos a esteroides mostró un incremento en el riesgo de presentar parálisis cerebral.³

EPIDEMIOLOGÍA Y CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La sobrevida de los recién nacidos de pretérmino se ha incrementado; sin embargo, estos pacientes representan un problema de salud pública debido a la cantidad de complicaciones de alto riesgo que presentan, ya que éstas ponen en riesgo la vida y/o la presencia de discapacidades permanentes.

La enfermedad pulmonar crónica está presente en aproximadamente 70% de los pacientes de menos de 28 semanas de gestación, a los 28 días de vida postnatal. Entre los pacientes de extremado bajo peso la displasia broncopulmonar (DBP) se presenta en un tercio de los que pesan entre 750 y 1,000 g, mientras que en recién nacidos con peso menor a 750 g se reporta hasta en un 50%.

Muchos factores contribuyen al desarrollo de DBP, uno de ellos es la inmadurez pulmonar, ya que este órgano es más susceptible por la falta de formación alveolar. Jobe e Ikegami han sugerido que la DBP se desarrolla en respuesta a una lesión condicionada por el uso de ventilación mecánica y de oxígeno suplementario, lo cual desencadena la respuesta inflamatoria de los pulmones inmaduros.¹

También se ha descrito una asociación entre el incremento en el desarrollo de DBP y las bajas concentraciones de cortisol en sangre, además de una pobre respuesta ante la estimulación de corticotropina, con un incremento de los precursores de cortisol, lo que sugiere la existencia de una insuficiencia adrenal en los pacientes con DBP, la cual se presenta como resultado de una respuesta inflamatoria exagerada a nivel pulmonar, por lo que desde hace varios años se ha propuesto utilizar esteroides, por sus efectos antiinflamatorios en la insuficiencia adrenal.⁴

Además, se ha propuesto que las concentraciones bajas de cortisol en pacientes prematuros se correlacionan con un incremento en la severidad del cuadro clínico, aumento de la mortalidad, hipotensión y el desarrollo de DBP. Por esto, se ha propuesto el uso de dosis bajas de hidrocortisona como profilaxis de la insuficiencia suprarrenal temprana y para prevenir la DBP, lo que se ha demostrado sobre todo en pacientes que tienen antecedente de corioamnionitis.^{5,6}

Un estudio multicéntrico realizado en la comunidad europea en pacientes prematuros de menos de 28 semanas, admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos,⁷ encontró que aproximadamente 67% de los centros utilizaron esteroides en la etapa postnatal, y en 53% de los recién nacidos la administración de esteroides se dio en los primeros siete y 14 días de vida. En 62% de los casos, la duración promedio del tratamiento fue de cuatro a 15 días y en 21%, el tratamiento se prolongó por más de dos semanas. Sin embargo, lo que más llamó la atención de este estudio es que hasta en un 48% los esteroides fueron utilizados en pacientes no intubados, siendo la principal indicación la presencia de una fracción de inspiración de oxígeno de entre 0.3 y 0.5. Esto se presentó, sobre todo, en hospitales pequeños, que carecían de áreas específicas de enseñanza, por lo que se sugiere que el uso de esteroides se realice a partir del uso de guías de práctica clínica, que se deriven de las conclusiones de estudios bien controlados y aleatorizados, que brinden evidencias sólidas sobre la mejor forma de utilizar los esteroides en el periodo postnatal.

ESTEROIDES SISTÉMICOS

Numerosos estudios clínicos han evaluado los efectos de los glucocorticoides en pacientes prematuros que se encuentran en riesgo de desarrollar DBP o en los casos en los que ya se ha establecido dicha patología. Actualmente se cuenta con tres regímenes de utilización de corticoesteroides en el periodo neonatal: a) tratamiento temprano, que se administra en las primeras 96 horas de vida; b) tratamiento moderadamente temprano, entre los siete y 14 días de vida, y c) tratamiento tardío, administrado después de la tercera semana de vida, usualmente en pacientes bajo ventilación mecánica.

En todos los regímenes, el tratamiento con esteroides reduce la necesidad de ventilación mecánica; sin embargo, ninguno de ellos reduce los requerimientos de oxígeno ni baja la morbilidad neonatal.

Al estudiar el riesgo-beneficio del uso de corticoesteroides, en los últimos años se han publicado dos estudios de meta-análisis en la Librería Cochrane, que incluyen el uso de dexametasona en la modalidad de tratamiento temprano y moderadamente temprano.

El primer estudio de meta-análisis incluyó 21 ensayos clínicos con asignación aleatoria, comparados con un grupo control (que no recibió glucocorticoides y se les administró placebo). La población total fue de 3,082 recién nacidos de pretérmino con riesgo de DBP antes de las 96 horas de vida.⁸ El estudio reportó que en el grupo tratado con glucocorticoides, en comparación con el que recibió placebo, hubo una disminución del riesgo relativo de DBP a los 28 días de vida (RR 0.85; IC 95%: 0.79-0.92) y a las 36 semanas de edad postmenstrual (RR 0.69; IC 95%: 0.6-0.8). Los glucocorticoides se asociaron con una menor frecuencia de intubación endotraqueal, al evaluar a los pacientes a los tres, siete, 14 y 28 días de vida; no hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos tratados con esteroides comparados con los grupos control a los 28 días de vida (RR 1.05; IC 95%: 0.91-1.22) ni al momento del egreso (RR 1.02; IC 95%: 0.9-1.17). El riesgo relativo para efectos adversos se incrementó en el grupo de pacientes tratados con glucocorticoides durante el periodo de estudio; los principales efectos fueron: hiperglicemia (RR 1.35; IC 95%: 1.23-1.51), hipertensión (RR 1.84; IC 95%: 1.54-2.21), sangrado gastrointestinal (RR 1.9; IC 95%: 1.35-2.66), así como perforación gastrointestinal (RR 1.98; IC 95%: 1.32-2.95). El riesgo de perforación se encontró con más frecuencia al utilizar indometacina.

El segundo meta-análisis incorporó siete ensayos clínicos controlados aleatorizados con terapia con glucocorticoides (principalmente dexametasona) o placebo, e incluyó 669 pacientes prematuros con riesgo elevado para DBP entre los días siete y 14 de vida,⁹ con los siguientes resultados: el grupo tratado con glucocorticoides, al compararlo contra el grupo placebo, tuvo un menor riesgo relativo de desarrollar DBP a los 28 días de vida (RR 0.87; IC 95%: 0.81-0.94) y a las 36 semanas de edad corregida (RR 0.62; IC 95%: 0.47-0.82).

En seis estudios que evaluaron la mortalidad, hubo una reducción de la misma en el grupo de pacientes que recibieron esteroides comparado contra placebo a los 28 días de vida (RR 0.44; IC 95%: 0.24-0.8) y una tendencia a mejorar la sobrevivencia posterior al egreso hospitalario a mayor edad (RR 0.66; IC 95%: 0.4-1.09). El riesgo relativo para efectos adversos se incrementó en los pacientes tratados con glucocorticoides en comparación con el grupo control. Las complicaciones asociadas incluye-

ron: hiperglicemia (RR 1.51; IC 95%: 1.2-1.9), hipertensión (RR 2.73; IC 95%: 1.02-2.98), sangrado gastrointestinal (RR 1.74; IC 95%: 1.35-2.66) e infecciones (RR 1.35; IC 95% 1.07-1.71).

Estos resultados demuestran que el uso de glucocorticoides postnatales de forma temprana, tuvo beneficios para prevenir DBP; sin embargo, a corto plazo también se ha asociado con efectos adversos significativos.

Respecto a la modalidad tardía, la administración de glucocorticoides después de la tercera semana de vida con DBP, establecida o en desarrollo, ha demostrado una mejoría de la función pulmonar y una reducción de la necesidad de requerimientos ventilatorios y de terapia con oxígeno. En el estudio meta-analítico publicado en la librería Cochrane, respecto al uso de esteroides en esta modalidad,¹⁰ se evaluaron 562 pacientes con DBP establecida o en desarrollo de más de tres semanas de edad, y se encontraron los siguientes resultados: no hubo diferencia significativa en la mortalidad previa al egreso hospitalario entre los pacientes tratados con glucocorticoides y el grupo control. En cinco estudios, el requerimiento de oxígeno, posterior al egreso, fue menor en los pacientes tratados con glucocorticoides (RR 0.66; IC 95%: 0.47-0.92). Los glucocorticoides se asociaron con un menor porcentaje de intubación a los siete días (en cinco estudios) y 28 días (en dos estudios) posteriores al inicio del estudio, comparado con el grupo control. En seis estudios, las complicaciones asociadas con los glucocorticoides incluyeron: hiperglicemia (RR 1.42; IC 95%: 0.97-2.07) e hipertensión (RR 2.59; IC 95%: 1.29-5.26), sin diferencia en la incidencia de infección o sangrado gastrointestinal entre ambos grupos.

MECANISMO DE ACCIÓN MOLECULAR

Existen muchos mecanismos por los cuales los corticoesteroides ejercen sus efectos clínicos. El principal mecanismo involucrado corresponde a un cambio en la expresión del número de genes (ya sea por mecanismos directos o indirectos) posterior a la unión con los receptores de glucocorticoides en el citosol de las células blanco. Los dímeros de los receptores activos pueden unirse a secuencias específicas de regiones promotoras de un gran número de genes que afectan directamente la transcripción. Los

monómeros de los receptores activos de los glucocorticoides pueden, de forma indirecta, alterar la expresión de genes al unirse a factores de transcripción, previniendo la interacción con las secuencias de reconocimiento del DNA y reduciendo la vida media de ciertos mensajeros de RNA.³

Los esteroides tienen otros mecanismos de acción con efectos más rápidos que no incluyen cambios en la expresión de genes, como son un cambio en la estructura básica del anillo de esterol y alterar las características físicas de las membranas celulares.²

Así mismo, se ha estudiado el rol de los esteroides y sus efectos sobre el metabolismo del surfactante en pacientes prematuros, demostrando que el tratamiento con dexametasona en pacientes bajo ventilación mecánica con falla respiratoria severa y que, por lo tanto, se encuentran en alto riesgo de desarrollar DBP, disminuye significativamente los marcadores inflamatorios y produce un incremento de la cantidad de surfactante alveolar, corroborado por la medición de dipalmitoil-fosfatidilcolina.¹¹

Se conoce que en los pacientes prematuros de extremado bajo peso que desarrollan SDR existe un cambio en la expresión de las moléculas de adhesión CD 11b, CD18b y CD26,¹ en los neutrófilos y en los monocitos; además se considera que son moléculas productoras del desarrollo de DBP, por lo que se ha estudiado el efecto de los corticoesteroides en estas moléculas, encontrando que existe una disminución en la expresión de las mismas en pacientes que reciben dexametasona.¹²

EFFECTOS ADVERSOS A CORTO PLAZO

La presencia de hiperglicemia, hipertensión y cardiomiopatía hipertrófica son los efectos secundarios tempranos más frecuentes en los pacientes tratados con corticoesteroides. Estos efectos son transitorios e irreversibles; sin embargo, existen otras complicaciones preocupantes, como es el aumento del riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y hemorragias.² En el año 2004 se publica el estudio realizado por Watterberg *et al*,⁶ en el cual se incluyen pacientes prematuros de extremado bajo peso, que se encontraban bajo ventilación mecánica y que recibieron dosis bajas de hidrocortisona (1 mg/kg/día por 12 días) de forma profiláctica para prevenir DBP; sin embargo, el estudio tuvo que ser suspendido en

su fase inicial porque se reportó un incremento de perforación intestinal espontánea en 17 pacientes ($n = 360$) del grupo tratado con hidrocortisona. En las conclusiones del estudio persistió la duda de que esta complicación fuera debida al uso simultáneo de indometacina.

En otro estudio realizado en Estocolmo por Peltola *et al*,¹³ se utilizaron dosis bajas de hidrocortisona como profilaxis (en las primeras 36 horas de vida) para la prevención de DBP, en pacientes con menos de 30 semanas de gestación con falla respiratoria. Se reportó un incremento en el riesgo de perforación gastrointestinal comparado contra el grupo control (17% vs 0% $p = 0.04$). Este estudio incluyó además la medición de hormona adrenocorticotropa (ACTH) en todos los pacientes al inicio y al primer día después de la intervención y demostró que los pacientes que desarrollaron perforación gastrointestinal tenían una respuesta normal de ACTH; sin embargo, en los pacientes con una alteración en la función adrenal (cortisol < 100 nmol/L) al nacimiento no se reportó ningún evento de perforación gastrointestinal.

EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO

Los efectos secundarios a largo plazo son múltiples; sin embargo, los que han generado más interrogantes son las consecuencias provocadas en el neurodesarrollo. Al respecto, se ha reportado un caso de parálisis cerebral por cada 17 pacientes tratados con corticoesteroides.³ En aquellos pacientes que reciben esteroides después de los siete días de vida, no se ha demostrado un incremento en el riesgo de parálisis cerebral o retraso en el neurodesarrollo, al compararlo con los pacientes que fueron manejados con esteroides en los primeros cuatro días de vida.

Diferentes estadísticas han demostrado que por cada 100 recién nacidos tratados con la modalidad temprana, habrá nueve casos menos de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional corregida, 12 casos menos de ventilación mecánica por más de siete días después del inicio de tratamiento con esteroides y 10 casos menos de conducto arterioso permeable. Sin embargo, según lo descrito, se presentarán seis casos más de hemorragia gastrointestinal y seis casos más con parálisis cerebral al compararlo con grupos control que no recibieron corticoesteroides.²

Se han sugerido dos posibles explicaciones a este incremento de secuelas neurológicas con el uso de la modalidad temprana; la primera es debida a la gravedad o inestabilidad del paciente prematuro en los primeros días de vida, lo cual incluye acidosis, hipocarbica, hipotensión e hiperglicemia. La segunda posibilidad es que los pacientes prematuros que son tratados de forma temprana están expuestos a mayores efectos adversos con un menor número de beneficios por el uso de corticoesteroides.

USO DE ESTEROIDES POSTNATALES Y DESARROLLO CEREBRAL

El principal efecto adverso con el uso del régimen temprano de esteroides es un incremento en el riesgo de parálisis cerebral. El tratamiento con dexametasona se ha asociado con cambios en la velocidad y amplitud de los movimientos en general, siendo estos efectos asociados con lesiones cerebrales y la ocurrencia de parálisis cerebral.

En 1968, Howard reportó que la administración de corticosterona a ratones entre los dos y 14 días de vida, interfería con la síntesis de ADN, ARN y proteínas a nivel cerebral, con la reducción del tamaño, peso y número de células cerebrales de forma irreversible.

En estudios realizados por Murphy *et al*, se utilizó resonancia magnética tridimensional para cuantificar el efecto del uso de esteroides postnatales en el crecimiento y desarrollo cerebral en pacientes sin evidencia de lesiones de la sustancia blanca ni hemorragia. Los resultados sugieren que la presencia de lesiones en la materia gris cortical estuvo asociada con la administración de esteroides.

En humanos, excepto en el cerebelo y el surco dentado, la división neuronal se completa a las 22 semanas de gestación y las divisiones subsecuentes incluyen las células de la oligodendroglia.

Los efectos deletéreos de los esteroides incluyen principalmente:

- Exacerbación de la lesión de neuronas y de células de astroglia, inducida por hipoxia e hipoglicemia en las células del hipocampo de fetos de ratas expuestos a corticosterona.
- Disminución en el número de neuronas motoras.
- Incremento del daño isquémico cerebral posterior a la oclusión de la arteria carótida.

Se han reportado también algunos efectos protectores, entre los cuales se incluyen:

- Disminución del daño cerebral cuando se administra dexametasona, previo a la oclusión unilateral de la arteria carótida en un modelo de hipoxia, en ratas de siete días de vida.
- En cultivos de células nerviosas sin oxígeno y glucosa de fetos de ratas, se ha demostrado que la administración de dexametasona (previo, durante y posterior al estímulo dañino) resultó tener un efecto protector.

Acerca del uso de esteroides, Schwab *et al*,¹ mostraron que el tratamiento con betametasona en ovejas redujo las concentraciones de proteínas asociadas a microtúbulos, las cuales estuvieron involucradas en la maduración durante la neurogénesis tardía. Además, el uso de esteroides durante periodos del desarrollo cerebral puede afectar la mielinización y división celular, resultando en mayores efectos deletéreos del neurodesarrollo.

El mecanismo exacto por el cual la dexametasona ejerce su efecto neurotóxico no se conoce con exactitud. Al investigar su composición química y su asociación con efectos adversos se ha descrito que algunas preparaciones inyectables contienen sulfitos, los cuales son neurotóxicos *in vitro* y su efecto se exagera con la presencia de peroxinitrito producido en respuesta a los eventos de hipoxia-isquemia. En estudios recientes se ha demostrado que la combinación de sulfitos y dexametasona es tóxica para las neuronas; sin embargo, la molécula de dexametasona, por sí sola, no es tóxica.^{1,3}

Recientemente, Yeh *et al*,¹⁴ publicaron un estudio doble ciego aleatorizado sobre el neurodesarrollo a largo plazo en pacientes de edad escolar con antecedentes de uso de dexametasona temprana (en las primeras 12 horas de vida), comparado contra placebo en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica. Se incluyeron 146 pacientes (72 en el grupo de dexametasona y 74 en el grupo control) y reportaron en el grupo tratado con dexametasona, una talla más baja que en el grupo control ($p = 0.03$), menor perímetro cefálico ($p = 0.04$), pobre habilidad motora ($p < 0.001$), y de manera significativa, un menor IQ, al compararlo con el grupo control (84.1 ± 13.2 vs 88.4 ± 11.8 , $p = 0.04$). La frecuencia de discapacidades motoras fue mayor en el grupo que

recibió dexametasona (28 de 72 [39%] vs 16 de 74 [22%], $p = 0.04$). En este estudio se concluye nuevamente que la terapia con dexametasona no está recomendada de rutina en el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica, ya que los efectos en la función cognitiva y el desarrollo de habilidades neuromotoras resultan ser sustanciales.

DEXAMETASONA VS HIDROCORTISONA

La dexametasona es el glucocorticoide más utilizado para la prevención de la DBP y, como se ha descrito previamente, este medicamento se ha asociado con mayores secuelas neurológicas en los pacientes seguidos a largo plazo. Se ha propuesto en diversos estudios el uso de hidrocortisona como una alternativa en los pacientes prematuros, ya que no se ha asociado de forma significativa a secuelas neurológicas.

El origen de los estudios con hidrocortisona y otros glucocorticoides se basa en el impacto que produce la exposición de glucocorticoides, la cual es independiente de la expresión de receptores para mineralocorticoides y glucocorticoides en los diferentes órganos y sistemas y no se ha descrito una afinidad particular de estos fármacos por los receptores. La dexametasona tiene una gran actividad glucocorticoide, baja actividad mineralocorticoide y una vida media más larga (36-72 h) al compararla con hidrocortisona (vida media de 8-12 h). Al disminuir la dosis y la duración del tratamiento con dexametasona se han reportado beneficios; sin embargo, los estudios realizados no son concluyentes.¹⁵

En un estudio retrospectivo, publicado por Van der Heide-Jalving en 2003,¹⁵ se compararon los principales efectos de los glucocorticoides utilizados en pacientes con dependencia de oxígeno (con fracción inspirada de oxígeno) y se estudiaron los principales efectos adversos; el primer grupo de pacientes recibió dexametasona (0.5 a 0.1 mg/kg) y el segundo grupo hidrocortisona (5 a 1 mg/kg), comparados ambos con un grupo control, y se demostró que ambos fármacos disminuían la dependencia de oxígeno. Por su parte, la presión arterial media, la glucosa sérica y las concentraciones plasmáticas de urea estuvieron discretamente incrementadas en el grupo que recibió dexametasona, pero no se presentó este efecto en los pacientes manejados con hidrocortisona.

No hubo ninguna ganancia ponderal en los pacientes tratados con dexametasona con respecto al incremento del perímetro cefálico; en ambos grupos se encontró una disminución después del tratamiento con glucocorticoides, al compararlo con los controles. Los pacientes tratados con dexametasona tuvieron necesidad de recibir educación especial de forma más frecuente ($p < 0.001$) que en el grupo control a los cinco a siete años. No hubo diferencias en los pacientes manejados con hidrocortisona y el grupo control en el seguimiento del neurodesarrollo a los cinco a siete años de edad. La desventaja de este estudio es que la muestra utilizada fue muy pequeña ($n = 25$ en el grupo de hidrocortisona y $n = 23$ en el grupo de dexametasona), además de ser un estudio retrospectivo.

En otro ensayo clínico, multicéntrico y aleatorizado, publicado por Watterberg *et al.*,⁵ y realizado en 252 pacientes prematuros con muy bajo peso al nacer (500 a 999 g) en quienes se efectuó un seguimiento de su neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad gestacional corregida. La incidencia de alteraciones en el neurodesarrollo no fue diferente en ambos grupos (39% - hidrocortisona- vs 44% - dexametasona-) y no se describieron diferencias en el crecimiento de ninguno de los grupos.

A pesar de todos los beneficios y efectos adversos descritos con el uso de dosis bajas de hidrocortisona, se requieren más estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la eficacia de su uso en el tratamiento de DBP y su asociación con perforación gastrointestinal.

DOSIS, TIPO Y DURACIÓN DE TRATAMIENTO

El principal objetivo al tratar a estos pacientes es disminuir los efectos adversos de la enfermedad pulmonar crónica al administrar la mínima dosis efectiva, por el menor tiempo posible para lograr el efecto esperado. Al analizar el momento específico de inicio del tratamiento con corticoesteroides, se debe suponer que el inicio en la fase temprana de la enfermedad se asocia con un mejor efecto sobre el proceso inflamatorio desencadenado; sin embargo, es necesario recordar que este es el periodo de mayor riesgo, ya que existe una mayor incidencia de efectos adversos.

Con la evidencia actual que proporcionan los meta-análisis y los ensayos clínicos controlados, sobre el

uso de dexametasona en la prevención de DBP, se ha estimado el efecto probable si se trataran 100 recién nacidos ventilados en las primeras 48 horas de vida, encontrándose que se podría disminuir hasta en 11 casos las muertes por DBP en las 36 semanas de edad corregida y reducir en 12 los casos de persistencia del conducto arterioso, asociada ésta a la respuesta del tejido ductal a las prostaglandinas. Sin embargo, en estos mismos pacientes se podrían esperar 4.4 casos de perforación gastrointestinal y 18 casos más de parálisis cerebral y/o pobre desarrollo psicomotor. Por ello, se deben colocar en una balanza los efectos adversos encontrados, ya que aparentemente sobrepasan los beneficios que se logran.¹⁶

Con respecto a la población de pacientes que debe recibir este tratamiento, la mayoría de los estudios incluye pacientes prematuros bajo ventilación mecánica o pacientes prematuros que tienen un requerimiento de oxígeno moderado, por lo que se sugiere que el tratamiento debe ir encaminado a los casos de enfermedad pulmonar severa.

Al estudiar la duración de tratamiento, los cursos cortos con dexametasona (uno a tres días) no han demostrado un efecto significativo sobre la DBP, ni demostrado que cursos de tratamiento mayores de siete días ofrezcan un mayor beneficio.

En el estudio realizado por Doyle¹⁷ en pacientes prematuros con dependencia de ventilación mecánica, incluía a menores de 28 semanas de edad gestacional con extremado bajo peso al nacimiento ($< 1,000$ g) y que presentaban dependencia de ventilación mecánica después de la primera semana de vida. Se analizaron 69 pacientes con una edad media de 23 días, a quienes en forma aleatoria se les administró dexametasona (0.89 mg/kg por 10 días) comparándolo con placebo. Los resultados fueron exitosos en la mayoría de los pacientes que recibieron dexametasona, ya que se logró la extubación en los primeros 10 días de tratamiento en 60% de los pacientes, en comparación con 12% del grupo control (RR 11.2; IC 95%: 3.2-39). Los parámetros ventilatorios y los requerimientos de oxígeno también mejoraron de forma significativa y en ningún caso hubo perforación gastrointestinal ni otros efectos significativos a corto plazo.

A pesar de estos resultados, se desconoce la dosis óptima de dexametasona; la mayoría de los estudios sugieren iniciar con 0.15 a 0.5 mg/kg/día; sin embargo, aún es difícil establecer una recomendación defi-

nitiva con respecto a la dosis óptima, ya que las cifras antes mencionadas equivalen de forma aproximada a cinco veces la dosis de cortisol de reemplazo, por lo que actualmente se plantea que el uso de dosis fisiológicas de hidrocortisona puede lograr el mismo resultado con menores efectos adversos.

ESTEROIDES INHALADOS

Existe poca evidencia que soporte el uso de glucocorticoides inhalados para la prevención de DBP y su utilidad para disminuir los requerimientos de oxígeno en pacientes prematuros. Lo que se ha demostrado en estudios DBP,¹⁹ sobre el uso de beclometasona es una disminución significativa del porcentaje de uso de esteroides sistémicos (RR 0.6; IC 95%: 0.4-1) y de ventilación mecánica a 28 días de vida (RR 0.8; IC 95%: 0.6-1), sin reportarse efectos adversos asociados.

Al estudiar la eficacia de combinar esteroides sistémicos e inhalados (dexametasona y budesonide) para reducir la incidencia de DBP,¹⁹ se concluyó que el uso de dichos medicamentos reduce la necesidad de exposición subsecuente de esteroides sistémicos en pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer con enfermedad pulmonar crónica.

CONCLUSIONES

Las guías actuales para el uso de corticoesteroides de la Academia Americana de Pediatría y de la Sociedad Canadiense de Pediatría no recomiendan el uso rutinario de corticoesteroides sistémicos para la prevención o tratamiento de la displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y es necesario promover la evaluación a largo plazo del neurodesarrollo en pacientes que han sido tratados con corticoesteroides.

En la práctica clínica, el uso de corticoesteroides debe de limitarse a circunstancias clínicas excepcionales, como la dependencia al ventilador después de la segunda semana de vida, en pacientes en quienes no se ha conseguido una disminución significativa de los parámetros ventilatorios, o en aquellos que presentan un deterioro clínico importante.

La evidencia existente sugiere que los pacientes de alto riesgo de desarrollar displasia broncopulmo-

nar, pueden tener beneficios a largo plazo con el uso de corticoesteroides en forma tardía; sin embargo, permanece aún el debate sobre cuál debe ser la dosis óptima de dichos medicamentos.

El uso de esteroides alternos a la dexametasona no ha demostrado una diferencia significativa en los requerimientos de oxígeno o un retiro del sistema ventilatorio más rápido; sin embargo, en los pacientes tratados con hidrocortisona se ha demostrado una mayor ganancia ponderal y menor hiperglicemia, así como menores efectos adversos en el neurodesarrollo a largo plazo, pero aún se requieren más estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la eficacia de su uso en el tratamiento de DBP y su asociación con perforación gastrointestinal.

Cuando se decide la utilización de corticoesteroides, debe ser por el tiempo más corto posible y con la mínima dosis necesaria; así mismo, se debe evitar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, ya que esto incrementa el riesgo de efectos adversos gastrointestinales. Por el momento se requieren más estudios que evalúen la mínima dosis efectiva y que comparen dexametasona contra hidrocortisona.

Los esteroides inhalados administrados durante una a cuatro semanas son seguros y favorecen la extubación de los pacientes prematuros; sin embargo, no se ha demostrado que el uso temprano de esteroides inhalados reduzca la mortalidad o el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

REFERENCIAS

1. Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: F: 96-F100.
2. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990. Early Hum Dev 1999; 53(3): 193-218.
3. Grier D, Halliday L. Management of Bronchopulmonary dysplasia in infants, guidelines for corticosteroid use. Drugs 2005; 65(1): 15-29.
4. Stark RA. Risks and benefits of postnatal corticosteroids. Pharmacology review. Neo Reviews 2005; 6(2): e 99-e103.
5. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, Leach CL, Mammel MC et al. Growth and developmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2007; 120(1): 40-8.
6. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 2004; 114(6): 1649-57.

7. Truffert P, Empana JP, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Acta Paediatr* 2003; 92: 948-951.
8. Halliday HL, Ehrenkraz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001146.
9. Halliday HL, Ehrenkraz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001144.
10. Halliday HL, Ehrenkraz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001145.
11. Cogo EP, Simonato M, Mariatiffiki G et al. Dexamethasone therapy in preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia: Effect on pulmonary surfactant disaturated-phosphatidylcholine kinetics. *Pediatric Research* 2008; 63(4): 433-437.
12. Ballabh P, Sinm M, Kumari J, Krauss AN, Jain A et al. Neutrophil and monocyte adhesion molecules in bronchopulmonary dysplasia, and effects of corticosteroids. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F76-F83.
13. Peltoniemi OM, Kari A, Heinonen K, Saarela T, Andersson S et al. 209 randomized, controlled trial on early low-dose hydrocortisone treatment for prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD). *International Pediatric Research Foundation*: 2004; 56 (3): 499.
14. Yeh TF, Lin YJ, Lin CH, Huang CC, Hsieh WS et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304-13.
15. Van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, Van der Laan MJ, Wiegant VM. Short-and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr* 2003; 92: 827-835.
16. Banks AB. Postnatal dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of 20 years of clinical trials. *Neo Reviews* 2002; 3(2): e 24-234.
17. Doyle LW. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006; 117(1): 75-83.
18. Cole CH, Colton T, Shah BL, Abbasi S, MacKinnon BL et al. Early inhaled glucocorticoid therapy to prevent bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1999; 340(13): 1005-10.
19. Kovacs LB, Davis M, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *International Pediatric Research Foundation* 1996, 39 (4) Supplement 2, 337.

Correspondencia:

Dra. Graciela Hernández Peláez

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes,
Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes,
México, D. F. CP. 11000
Teléfono: 55-20-99-00 Ext. 510.
Correo electrónico:
gracielah_maria@hotmail.com