

ARTÍCULO ESPECIAL

Esteroides en Neonatología: entusiasmo, uso, abuso y desuso . ¿Dónde está el justo medio?

Dra. María Teresa Murguía-de Sierra

Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Anualmente ocurren en el mundo cuatro millones de muertes neonatales y gran proporción de las mismas es debida a problemas asociados a la premadurez.¹ Un neonato pretérmino tiene inmadurez y falta de desarrollo de algunos órganos y sistemas. Así, la falta de maduración pulmonar es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal. También existen muchos otros problemas en este grupo vulnerable de neonatos nacidos antes de término, como son: hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar, infecciones, etc. Para mejorar la supervivencia neonatal, es indispensable evitar la premadurez y sus complicaciones y es importante abordar al binomio madre-hijo, para intervenir durante el embarazo o inclusive antes del mismo. Deben existir esfuerzos conjuntos entre el ginecólogo y el neonatólogo en el análisis de cada embarazo y la planeación de las mejores estrategias para obtener los mejores resultados perinatales.

A 100 años de que Starling² utilizó por primera vez la palabra hormona, es interesante reflexionar sobre el papel de los esteroides en la morbilidad y mortalidad neonatal. Desde Starling, nuestra visión en la estructura y función de las hormonas ha seguido el progreso de la tecnología y la ciencia. Los avances han sido sorprendentes y actualmente se han hecho patentes los beneficios de los esteroides en el campo perinatal; su uso adecuado ha marcado una era que ha traído como consecuencia beneficios palpables en el manejo del prematuro, pero que también han marcado una señal negativa en algunas condiciones especiales del recién nacido pretérmino. Debido a esto, en esta sección del Boletín Médico se presentarán algunas consideraciones relacionadas al uso de los esteroides en neonatología. Se dará especial énfasis a su manejo pre y postnatal.

Solicitud de sobretiros: Dra. Teresa Murguía de Sierra, Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 19-09-2005.

Fecha de aprobación: 13-10-2005.

Uso postnatal de esteroides

En general, el uso de drogas en neonatología es muy cauteloso, y es probable que los estudios clínicos controlados más grandes que existen se hayan realizado en recién nacidos. Baste con analizar los ensayos con surfactante, inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales contra virus sincicial respiratorio, etc. Por esto es interesante analizar el patrón “peculiar” que ha tenido la aceptación inicial, poco fundamentada, del uso de esteroides “postnatales” entre el gremio de neonatólogos, y que es similar al curso de la “montaña rusa”, con gran entusiasmo inicial y exceso de uso en indicaciones “no probadas”, seguido de aversión y miedo por complicaciones a corto o largo plazo asociadas al uso de los mismos. Todo esto ha terminado en la creación de lineamientos de restricción, basados en estudios controlados, que han tratado de darle a estas “hormonas” su justo lugar.

Los esteroides o drogas que estimulan su producción se han usado en recién nacidos desde el siglo pasado. Reportes interesantes que se remontan a 1950, indican que ACTH se utilizó para el manejo de retinopatía del prematuro (ROP) en la hija de un prominente bioquímico de la Universidad de Columbia, Nueva York. A ella le detectaron ROP y su médico tratante (Dr. Blodi) decidió utilizar ACTH, fundamentando su decisión en lo siguiente: 1. ROP era un problema de tejido conectivo; 2. Los prematuros podían tener insuficiencia adrenal; y 3. Ningún otro agente terapéutico había probado ser benéfico. La aparente mejoría que presentó la paciente con ACTH fue sorprendente y este único “éxito”, y la falta de la práctica de medicina basada en evidencia, llevó a la recomendación “entusiasta” de utilizar ACTH en el manejo de esta condición.³ Con el tiempo, y al entender la historia natural de la ROP, se confirmó que ACTH no tenía ningún efecto benéfico en el curso natural de este problema, ya que en un buen porcentaje de los casos existía una mejoría sin intervención.

También en la década de los años cincuenta, los esteroides se utilizaron para el manejo “postnatal” de un problema muy frecuente en el recién nacido pretérmino, el síndrome de dificultad respiratoria

(SDR).^{4,5} A pesar del efecto que tienen los esteroides en promover el desarrollo pulmonar y la síntesis de surfactante, el uso clínico de los mismos para el manejo de SDR no fue benéfico.^{6,7} Posteriormente se identificó el importante papel que tenían los procesos inflamatorios en el desarrollo de la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica del recién nacido. Debido a su actividad antiinflamatoria y por los efectos benéficos de los esteroides en la mecánica pulmonar, se empezaron a utilizar en los años ochenta en pacientes ventilados. Los primeros estudios fueron pequeños, pero desencadenaron el uso “excesivo” de esteroides en el manejo del neonato ventilado o dependiente de oxígeno. Más tarde se realizaron estudios controlados y se pudieron analizar los efectos de los esteroides postnatales. Así, se han realizado metanálisis de su uso en tres diferentes períodos de la vida: de manera muy temprana (menos de 96 horas de vida), moderadamente temprana (una a dos semanas de vida) o tardía (más de tres semanas de vida), en recién nacidos de muy bajo peso; sin embargo, es importante mencionar que los esquemas utilizados han sido muy variados y en general se han utilizado dosis muy altas. Los principales efectos benéficos reportados son: extubar más fácilmente y disminuir la incidencia de enfermedad pulmonar crónica; sin embargo, la mortalidad y la frecuencia de egreso a casa con oxígeno, han sido similares entre el grupo control y el grupo receptor de esteroides (Cuadro 1). Complicaciones asociadas a su uso son: perforación intestinal, falta de crecimiento, alteraciones en neurodesarrollo y aumento en la frecuencia de parálisis cerebral.⁸⁻¹¹ Probablemente estos resultados fueron el fundamento para la recomendación, realizada en esfuerzo conjunto por la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad de Pediatría Canadiense, de restringir el uso de esteroides postnatales.¹²

Uso prenatal, un pilar en neonatología

Por su efecto en la maduración fetal, los corticoesteroides se han utilizado prenatalmente desde hace más de tres décadas. Liggins y Howie¹³ en 1972, reportaron por primera vez los efectos benéficos de los esteroides, administrados prenatalmente, en la

Cuadro 1. Efecto del uso posnatal de esteroides.
Razón de momios e intervalos de confianza de variables seleccionadas para el análisis

Variables	Tratamiento temprano	Tratamiento moderadamente temprano	Tratamiento tardío
Efectos a corto plazo en el neonato			
Falla extubación (<7 días)	0.76 (0.66–0.88)*	0.62 (0.46–0.84)*	0.69 (0.58–0.82)*
Enfermedad pulmonar crónica	0.69 (0.60–0.80)*	0.62 (0.47–0.82)*	0.76 (0.58–1.0)
Mortalidad	1.02 (0.90–1.17)	0.66 (0.40–1.09)	1.03 (0.71–1.50)
Egreso con oxígeno	0.75 (0.53–1.07)	0.67 (0.12–3.71)	0.66 (0.47–0.92)*
Efectos a largo plazo en el neonato			
Parálisis cerebral	1.69 (1.20–2.38)*	0.83 (0.39–1.74)	1.20 (0.77–1.85)
Parálisis cerebral o muerte	1.16 (1.00–1.34)*	0.83 (0.55–1.23)	1.05 (0.82–1.34)

*Es significativo desde el punto de vista estadístico

Tomado de referencias 28-30

maduración pulmonar y en la disminución de la incidencia de SDR. Desde ese primer reporte a la fecha, se han descrito otros efectos positivos. Su uso “adequado” y oportuno ha demostrado tener beneficio en el recién nacido pretérmino. Ahora se sabe que la administración de esteroides a la madre embarazada se ha asociado a disminución en la incidencia de SDR, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y mortalidad neonatal.^{14,15} Se ha observado que el máximo beneficio en el recién nacido se obtiene de 24 horas a siete días después de la administración materna de esteroides. Sin embargo, aún antes de 24 horas de administrados, se ha reportado beneficio.¹⁶ Aunque los cambios bioquímicos generados con los esteroides desaparecen después de siete días, los cambios estructurales persisten. Algunos estudios clínicos han demostrado efecto benéfico de esteroides aún después de siete días de administrados.¹⁷

Un metanálisis de 12 estudios, realizado por Crowley y col.¹⁴ en 1990, demostró que el uso pre-

natal de esteroides disminuía la incidencia de SDR en aproximadamente 50%. Es claro que el efecto más importante se encuentra en los fetos menores de 34 semanas de edad gestacional; sin embargo, también se ha demostrado disminución en la incidencia de SDR en neonatos de mayor edad gestacional.¹⁸

Probablemente el efecto benéfico más importante asociado al uso prenatal de esteroides sea la disminución en la mortalidad neonatal. Crowley y col.¹⁴ demostraron en el metanálisis, con más de 3 000 neonatos, que ésta disminuía considerablemente (razón de momios 0.59, intervalo de confianza =0.47–0.75). La disminución en mortalidad se ha detectado aún en pacientes menores de 800 g.¹⁹

Otro beneficio importante asociado al uso de esteroides prenatales es la disminución en la incidencia de hemorragia intraventricular. En general, ésta disminuye aproximadamente entre 50 a 60% en neonatos nacidos antes de término que reciben esteroides prenatales, en relación a los que no.^{20,21}

El análisis de los estudios con surfactante ha

demostrado un efecto aditivo en la disminución de la mortalidad neonatal cuando se combina surfactante más esteroides prenatales.^{20,22}

Esteroides prenatales. ¿Más es mejor?

El uso prenatal de esteroides también ha tenido excesos y abusos que han llevado a complicaciones graves. Actualmente, se recomienda un solo ciclo de esteroides prenatales en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino. Desafortunadamente, algunos clínicos han utilizado varios ciclos de esteroides (generalmente semanales) en tales circunstancias, y esto se ha asociado a complicaciones, ya que el feto experimenta un período de crecimiento muy acelerado en cerebro. Así, cualquier droga que interfiera con el proceso de crecimiento y división (como los esteroides), puede ocasionar disrupción del proceso natural y normal de crecimiento y desarrollo, crítico en esta etapa. Estudios que han comparado ciclos únicos contra semanales de esteroides prenatales, han demostrado menor crecimiento de circunferenciacefálica y mayor frecuencia de problemas de déficit de atención con el uso repetido de esteroides en relación a ciclos únicos.^{23,24} Así, más esteroides no es mejor; sin embargo, se requieren más estudios para determinar cuál de las dos prácticas es preferible. Por ahora se recomienda utilizar un solo ciclo prenatal de esteroides.

En 1994 se publicó el consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos, el cual claramente señaló que la administración de esteroides a mujeres embarazadas con riesgo de parto antes de las 34 semanas de edad gestacional debería considerarse como cuidado estándar; sin embargo, también se dejó ver la necesidad de hacer seguimiento del neurodesarrollo a largo plazo en los neonatos que recibieron esteroides in utero, especialmente los menores de 28 semanas de edad gestacional, por el efecto potencialmente adverso de los esteroides en el desarrollo cerebral.²⁵ Como se mencionó anteriormente, en la actualidad se recomienda un solo ciclo prenatal de esteroides, que puede consistir idealmente en betametasona 12 mg intramuscular (IM) cada 24 horas (dos dosis) o

dexametasona 6 mg IM cada 12 horas (cuatro dosis). Es preferible utilizar betametasona que dexametasona, ya que esta última se ha asociado a mayor incidencia de leucomalacia periventricular, lo cual se ha atribuido a la presencia de sulfato como preservativo.²⁶⁻³⁰

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es un hospital de referencia, sólo 12.4% de los recién nacidos pretérmino que fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el año 2004, recibió esteroides in utero, y desafortunadamente una gran proporción de éstos recibió más de un ciclo o dosis inadecuadas de los mismos. (Piña-Pérez PK. Morbimortalidad del recién nacido con peso menor o igual a 1 500 g en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis, México, DF: Universidad Nacional Autónoma de México; 2004.). La falta de uso de una medida que ha mostrado tener beneficio en los pacientes pretérmino hace recordar a Jacob Riis: “Lo que nos dejará un trago amargo a la puesta del sol, no es lo que hicimos aquí en la tierra, sino lo que dejamos de hacer”.

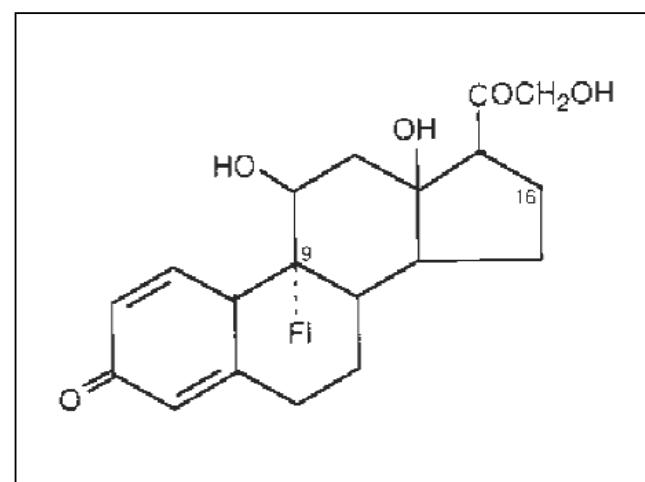


Figura 1. Estructura de betametasona.

Esto claramente indica el potencial que existe para mejorar el pronóstico de estos pacientes, si se siguiera a Riis y a los lineamientos basados en la evidencia.

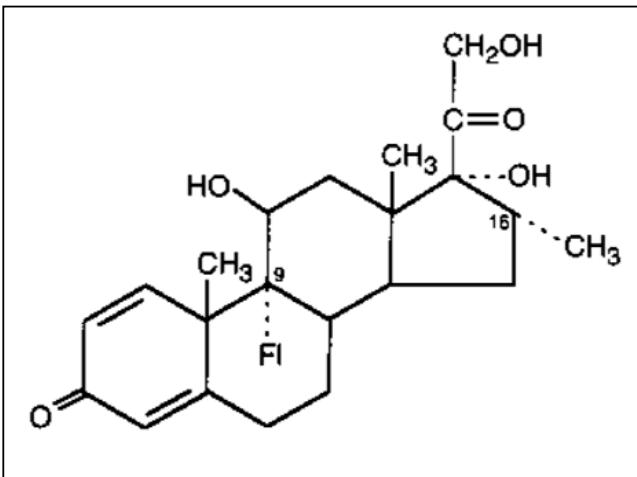


Figura 2. Estructura de dexametasona.

Referencias

1. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team. Four million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365: 891-900.
2. Starling EH. The Croonian lectures. I. On the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet*. 1905; 166: 339-41.
3. Silverman WA. Retrolental fibroplasia: A modern parable (Agosto 9, 2005). Disponible en: <http://www.neonatology.org>
4. Haddad H, Hsia D, Gellis S. Studies on respiratory rate in the newborn: its use in the evaluation of RDS in IDM. *Pediatrics*. 1956; 17: 204.
5. Liggins GC. Premature delivery of fetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969; 45: 515.
6. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972; 50: 526.
7. Taeusch HW, Wang NS, Baden M, Bauer CR, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. II. Pathology. *Pediatrics*. 1973; 52: 850-3.
8. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83: F177-81.
9. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver RG, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics*. 1999; 104: 15-20.
10. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Tsai WF, Lien YJ. Early postnatal (<12 hrs) dexamethasone therapy for prevention of BPD in preterm infants with RDS-a two year follow-up study. *Pediatrics*. 1998; 101: e7.
11. Stark AR, Carlo W, Vohr BR, Papile L, Bauer C, Donovan E, et al. National Institute of Child Health and Development Neonatal Research Network: adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001; 344: 95-101.
12. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002; 109: 330-8.
13. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515-25.
14. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990; 97: 11-25.
15. Van Marter LJ, Leviton A, Kuban KCK. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1990; 86: 331-6.
16. Morales WJ, Diebel D, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 591-5.
17. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: Report of a UK multi-centre trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; 96: 401-10.
18. Young BK, Klein SA, Katz M. Intravenous dexamethasone for prevention of neonatal respiratory distress: A prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 138: 203-9.
19. Doyle LW, Permezel MJ, Kitchen WH. Is there a lower limit for birth-weight/gestational age and antenatal steroid

Conclusiones

El feto y el recién nacido tienen cambios endocrinos únicos, ya que las hormonas producen efectos muy diversos en sistemas y órganos que están en proceso de desarrollo.

En este escrito se describieron sólo algunos de los efectos asociados al uso de esteroides que, específicamente con el uso prenatal, han demostrado tener un impacto positivo en la supervivencia del neonato nacido antes de término.

- therapy? *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1992; 32: 193-5.
20. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 508-13.
21. White AD, Andrews EB, Weinberg JM. The Exosurf Neonatal TIND Study Group. Factors associated with intraventricular hemorrhage (IVH) in the exosurf neonatal treatment IND (TIND). *Pediatr Res.* 1992; 31: 263A.
22. Andrews EB, White AD, Weinberg JM. Antenatal steroids and neonatal outcomes in infants receiving surfactants in the Exosurf treatment IND (abstract). *Pediatr Res.* 1992; 31: 241A.
23. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: 114-21.
24. French N, Hagan R, Evans S. Repeated antenatal corticosteroids (CS): behavior outcomes in regional population of very preterm (VP<33W) infants. *Pediatr Res.* 1998; 43: 214.
25. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA.* 1995; 273: 413-8.
26. Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res.* 2001; 50: 706-11.
27. Reist M, Marshall KA, Jenner P, Halliwell B. Toxic effects of sulfite in combination with peroxy-nitrite on neuronal cells. *J Neurochem.* 1998; 71: 2431-8.
28. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Neonatal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005.
29. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Moderately early postnatal (7-14 days) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Neonatal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005.
30. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Neonatal Group. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2005.