

Maduración neural auditiva de los neonatos prematuros tras la exposición a numerosas tandas de betametasona prenatal, evaluada por la respuesta auditiva del tronco cerebral

Sanjiv B. Amin, MD, y Ronnie Guillet, MD, PhD

OBJETIVO: Determinar si múltiples tandas (≥ 2) de betametasona prenatal afectan a la maduración neural auditiva (MNA) de neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional (EG).

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte para comparar la MNA entre los neonatos prematuros expuestos a una tanda de betametasona y los expuestos a numerosas tandas. Los criterios de inclusión fueron: recién nacidos de 28-32 semanas de EG, nacidos entre julio de 1996 y diciembre de 1998, sometidos a una respuesta auditiva evocada del tronco cerebral (RAETC) en las primeras 24 horas de vida, como parte de estudios de bilirrubina/RAETC. Los neonatos con infecciones TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubeola, citomegalovirus y herpes simple), trastornos cromosómicos, situación inestable, exposición prenatal a dexametasona y exposición a menos de una tanda completa de betametasona fueron excluidos. Las RAETC monoauriculares bilaterales se realizaron mediante estímulos de chasquido no filtrados nHL de 80 decibelios con un ritmo de repetición de 39,9/s. Las ondas de RAETC se dividieron en tipos de respuesta según la replicabilidad de la respuesta y la identificación de pico según los tipos I-IV (el tipo I fue el más maduro). Cuando fue oportuno se midió la latencia absoluta de la onda y las latencias interpico. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de χ^2 o el exacto de Fisher. Las variables continuas se analizaron mediante el test *t* de Student.

RESULTADOS: De los 174 neonatos estudiados, 123 recibieron corticoides prenatales. De ellos, 50 recibieron 1 tanda de betametasona y 29 numerosas tandas de betametasona. No hubo diferencias significativas entre los neonatos que recibieron una, frente a dos o más, tanda de betametasona respecto a la demografía perinatal. Tras controlar respecto a las variables de confusión no hubo diferencia significati-

va entre los dos grupos respecto a la media de las latencias absolutas de la onda, la media de las latencias interpico, ni la distribución o el tipo de respuesta ($p = 0,5$). En el análisis de subgrupo tampoco hubo diferencia significativa en ninguno de los parámetros de RAETC entre los neonatos expuestos a una tanda de betametasona ($n = 50$) y los expuestos a más de dos tandas de betametasona ($n = 17$).

CONCLUSIÓN: Comparada con la recomendación de una sola tanda de corticoides prenatales, la administración de numerosas tandas prenatales de betametasona no se relacionó con un efecto nocivo sobre la MNA, determinado mediante los RAETC, en los neonatos de 28-32 semanas de EG.

Los estudios en animales han demostrado que repetidas tandas de corticoides prenatales retrasan la mielinización y el desarrollo celular en el sistema nervioso central¹⁻³. Además, estudios recientes que utilizaron menores dosis de corticoides, comparables a las aplicadas en ensayos clínicos humanos de corticoides prenatales, han demostrado la alteración de los factores de transcripción nuclear que regulan la diferenciación de la célula cerebral, la alteración del citoesqueleto neuronal y la alteración morfológica de la sinapsis⁴⁻⁶. En consecuencia, la segunda conferencia de desarrollo de consenso del National Institute of Health acerca del efecto de repetidas tandas de corticoides sobre la maduración fetal, celebrada en agosto de 2000, subrayó la preocupación por los posibles efectos nocivos de numerosas tandas de corticoides sobre el sistema nervioso central en desarrollo de los neonatos prematuros⁷. El informe de consenso concluyó que el empleo de numerosas tandas de corticoides prenatales debería limitarse a los pacientes incluidos en la investigación clínica y que son necesarios estudios clínicos para evaluar los efectos agudos y crónicos de numerosas tandas de corticoides prenatales sobre el cerebro en desarrollo de los neonatos prematuros.

Los limitados datos basados en estudios de observación en personas sugieren que numerosas tandas de corticoides prenatales se relacionan con efectos adversos a largo plazo sobre el cerebro en desarrollo^{8,9}. Estos datos también indican que el efecto adverso a largo plazo sobre el cerebro en desarrollo puede ser específico de la preparación corticoide utilizada y que repetidas tandas

Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Golisano Children's Hospital at Strong, University of Rochester, Rochester, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Sanjiv B. Amin, MD, Department of Pediatrics, PO Box 651, 601 Elmwood Ave., Rochester, NY 14642, Estados Unidos.

Correo electrónico: sanjiv_amin@urmc.rochester.edu

de betametasona pueden no asociarse con un resultado neurológico anormal a largo plazo⁸⁻¹⁰. Sin embargo, no existen datos acerca de los efectos agudos, a corto plazo, de numerosas tandas de betametasona sobre la maduración cerebral de los neonatos pretérmino.

La respuesta auditiva evocada del tronco cerebral (RAETC) es una evaluación neurofisiológica incruenta de la maduración del tronco cerebral en los neonatos prematuros. La forma de la onda de la RAETC en los neonatos maduros consta de 3 ondas (I, III y V). Los datos electrofisiológicos han demostrado que la onda I está generada periféricamente en el nervio auditivo¹¹. La onda III refleja la estimulación de los axones que abandonan el complejo nuclear coclear en el tronco cerebral, mientras que la onda V refleja primordialmente un potencial de acción generado por los axones del filete lateral en una situación más rostral del tronco cerebral¹¹. Existe una rápida maduración de la RAETC que paraleliza el período crítico de mielinización del tronco cerebral, el desarrollo neuronal y el crecimiento axonal. Al aumentar la edad gestacional, la maduración de la RAETC se caracteriza por la mejora de la detectabilidad de los picos de respuesta y el acortamiento de las latencias absolutas de la onda y las latencias interpico^{12,13}. La disminución de la latencia de la onda I refleja la maduración del sistema auditivo periférico, mientras que las disminuciones de las latencias de las ondas III y V reflejan los efectos combinados de la maduración periférica y central en el sistema auditivo. La disminución de las latencias interpico refleja los cambios de la velocidad de la conducción nerviosa. Tanto la latencia absoluta como la interpico están influidas por el grado de mielinización, el crecimiento axonal y la función sináptica. Como las ondas I, III y V no siempre son detectables en los neonatos prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional, la forma de la onda también puede ser clasificada como tipo de respuesta, según la replicabilidad de la respuesta y la presencia de onda III u onda V¹³ (fig. 1). El tipo de respuesta también muestra una progresiva maduración con el aumento de la edad gestacional. Hay poca bibliografía acerca del efecto directo de los glucocorticoides sobre las respuestas auditivas del tronco cerebral en las personas^{14,15}. En los adultos, se demostró que la administración de hidrocortisona redu-

ce de forma aguda las latencias absolutas, pero no hubo una evaluación de seguimiento a largo plazo. Hemos demostrado previamente la ausencia de diferencia significativa en la maduración neural auditiva de los neonatos prematuros expuestos y los no expuestos a corticoides prenatales, medida por la RAETC durante las primeras 24 horas de vida¹⁵. Sin embargo, dada la considerable variación de la dosis materna total, cualquier efecto dependiente de la dosis pudo resultar oscurecido. Este estudio trata de determinar si numerosas tandas de betametasona neonatal ejercen algún efecto sobre la maduración neural auditiva de neonatos de 28-32 semanas de gestación.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo de cohorte que comparó la maduración neural auditiva de los neonatos prematuros expuestos a numerosas tandas de betametasona prenatal con la de neonatos prematuros expuestos a una sola tanda completa de betametasona.

Población de estudio

Todos los neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional al nacer, ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Golisano Children's Hospital entre julio de 1996 y diciembre de 1998, y sometidos a una RAETC durante las primeras 24 horas de vida posnatal como parte de nuestros estudios en realización de RAETC/bilirrubina^{13,16} pudieron ser elegibles para este estudio. Los neonatos con anomalías craneofaciales, trastornos cromosómicos, infección TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus y herpes simple) o los demasiado inestables clínicamente para realizar el estudio RAETC durante las primeras 24 horas de vida fueron excluidos. Además, los neonatos expuestos a dexametasona prenatal o a menos de una tanda completa de tratamiento prenatal con betametasona (24 mg en total) también fueron excluidos de este estudio.

La edad gestacional fue evaluada mediante criterios obstétricos o, cuando fueron inadecuados, por la explora-

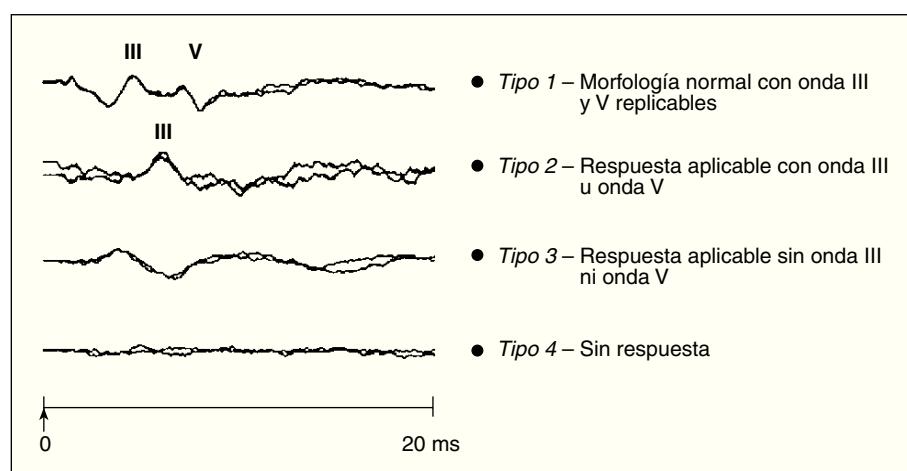


Fig. 1. Forma de onda de RAETC de tipo de respuesta 1 a 4. La flecha indica el inicio del estímulo sonoro, ms significa milisegundos.

ción de Ballard. En el momento del estudio, el régimen glucocorticoide prenatal recomendado consistía en la administración a las madres de dos dosis de 12 mg de betametasona por vía intramuscular con un intervalo de 12 horas. Si la madre no había dado a luz 1 semana después de recibir la dosis única, se consideró la administración de dosis semanales de betametasona. Los neonatos cuya madre habían recibido una tanda completa de betametasona en cualquier momento antes del parto para acelerar la maduración pulmonar fetal constituyeron el grupo de una tanda prenatal de betametasona (grupo I). Los neonatos que recibieron ≥ 2 tandas completas de betametasona constituyeron el grupo de numerosas tandas prenatales de betametasona (grupo II). Los neonatos del grupo de numerosas tandas prenatales de betametasona se subdividieron en los que recibieron dos tandas completas (grupo IIa) y los que recibieron más de 2 tandas completas de betametasona (grupo IIb). Se tomaron datos del modo de parto, la corioamnionitis, la exposición intrauterina a cocaína y otras drogas, el empleo prenatal de sulfato de magnesio, la puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos y la ventilación mecánica en el momento del estudio de la RAETC.

Respuesta auditiva evocada del tronco cerebral

Las RAETC se registraron con un Biological Navigator Evoked Response System con los sujetos en decúbito supino en la incubadora y con una temperatura cutánea $> 35,5^{\circ}\text{C}$. Audiólogos expertos en la administración de pruebas de RAETC a los neonatos en la UCIN realizaron el estudio una vez durante las 12-24 primeras horas de vida posnatal. La colocación de los electrodos correspondió a la mastoides (referencia), la línea media en la porción elevada de la frente o en la posición más alta de la cabeza (activo) y el hombro (tierra). El audiólogo inspeccionó los conductos auditivos y retiró todo vérmix o residuos visibles antes de cada prueba de RAETC. Se aplicó gel de electrodo a electrodos de plata/cloruro de plata. Las pruebas monoauriculares bilaterales de RAETC se realizaron utilizando estímulos de chasquidos de banda ancha nHL de 80 dB con auriculares supraaurales. Los chasquidos fueron presentados a un ritmo de repetición de 39,9/s, registrándose tres tandas de 2.000 repeticiones en cada oído. Se tomó la media de las 2 tandas más replicables de cada oído, utilizándola para el análisis. El audiólogo analizó la RAETC sin conocer la edad gestacional ni el estado corticoide prenatal.

Como las ondas I, III y V de la RAETC no pueden detectarse en todos los neonatos prematuros ≤ 32 semanas, las formas de la onda de la RAETC se clasificaron en tipos de respuesta, basados en la replicabilidad de la respuesta y la identificación del pico: tipo I, forma de onda con morfología normal y ondas III y V replicables; tipo 2, respuesta replicable con onda III o V; tipo 3, respuesta replicable sin onda III ni V, y tipo 4, forma de onda sin respuesta replicable (fig. 1). Si la forma de la onda era de tipo 1 o 2, se midió la rancia de las ondas I, III y V y las latencias interpico I-III, III-V y I-V. El análisis final utilizó la mejor respuesta del oído. El Comité de Ética aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de los padres antes del estudio de la RAETC.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico

Se determinó el tamaño aproximado de la muestra del número de neonatos a estudiar basándose en los hallazgos anteriores de un estudio de maduración de la RAETC¹³. Según los hallazgos anteriores, 15 sujetos en cada grupo permitirían la detección de una diferencia real de 0,7 ms (igual a $> 0,75$ desviaciones estándar) en la latencia absoluta y la interpico en los neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional con un valor α de 0,05 y una potencia de 0,80.

Se utilizó el *test t* de Student para analizar las variables continuas mediante Stata (Stata Corporation, College Station, TX). Según fuera oportuno, se utilizó el *test de χ^2* o el exacto de Fisher para analizar las variables nominales. Se realizó el análisis de regresión múltiple para evaluar las relaciones independientes de variables múltiples con los parámetros medidos de la RAETC. Todos los *tests* fueron bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Demografía

Para este estudio fueron elegibles 174 neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional. De ellos, 123 recibieron corticoides prenatales, y 51 no los recibieron. De los 123 neonatos que recibieron corticoides prenatales fueron excluidos los 29 que recibieron menos de una tanda completa de betametasona, los 5 que recibieron tratamiento prenatal con dexametasona y los 6 que recibieron entre una y dos tandas de betametasona. En cuatro neonatos nacidos intramuros no quedó claro si los neonatos habían recibido una tanda parcial o completa de tratamiento corticoide prenatal, de forma que también fueron excluidos. De los 79 neonatos restantes, 50 (grupo I) recibieron una tanda completa prenatal de betametasona, mientras que 29 (grupo II) recibieron dos o más tandas prenatales de betametasona. De los 29 neonatos, 17 (grupo IIb) recibieron más de 2 tandas de betametasona (dosis media 80 mg, límites 60 a 144 mg). El 95% de los neonatos del grupo I recibió la última dosis de betametasona más de 24 horas, pero menos de una semana, antes del parto. Todos los neonatos del grupo II habían recibido la última dosis de betametasona más de 24 horas, pero menos de una semana, antes del parto. La tabla 1 muestra la demografía de los pacientes de estudio en función de la exposición a una o ≥ 2 tandas prenatales de betametasona. No hubo diferencias significativas entre el grupo I y el grupo II respecto a la edad gestacional al nacer ($p = 0,4$), el peso al nacimiento ($p = 0,9$), el ser pequeño para la edad gestacional ($p = 0,6$), la distribución por sexo ($p = 0,6$), la raza ($p = 0,1$), la exposición prenatal a sulfato de magnesio ($p = 0,7$), la corioamnionitis materna ($p = 0,9$), la exposición intrauterina a drogas ilícitas ($p = 0,3$), la tasa de cesárea ($p = 0,4$), la puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos ($p = 0,4$) ni el empleo de ventilación mecánica ($p = 0,2$) en el momento del estudio.

Latencias de la onda

No hubo diferencias significativas respecto a la latencia absoluta o interpico entre los grupos I y II ($p > 0,23$)

TABLA 1. Perfil demográfico de la población de estudio en función de una o ≥ 2 tandas de betametasona prenatal

	Una tanda de betametasona (N = 50), Grupo I	Dos o más tandas de betametasona (N = 29), Grupo II	2 tandas de betametasona (N = 12), Grupo IIa	> 2 tandas de betametasona (N = 17), Grupo IIb
Peso al nacimiento ^a (g)	1.396 ± 272	1.400 ± 265	1.501 ± 321	1.335 ± 206
Edad gestacional ^a (semanas)	30,2 ± 1,2	30,4 ± 1,2	30,4 ± 1,5	30,3 ± 0,99
PEC (%)	6	10	8	12
Sexo ^b (% varones)	46	52	66	41
Raza ^b (% afroestadounidenses)	34	18	33	6 ^c
Exposición a sulfato de magnesio ^b (%)	70	66	66	64
Corioamnionitis materna ^b (%)	24	24	42	12
Exposición intrauterina a drogas ilícitas ^b (%)	10	4	0	5
Tasa de cesárea ^b (%)	44	35	25	41
Puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos ^b (%)	2	0	0	0
Ventilación mecánica del día 1 ^b (%)	56	42	58	29

Grupo I frente a grupo II y grupo I frente a grupo IIb.

^aMedia ± DE utilizando el test t. ^bProporciones analizadas mediante el test χ^2 . ^cValor de p significativo en comparación con una tanda de betametasona.

TABLA 2. Latencia absoluta e interpico en función de una o χ^2 tandas de betametasona prenatal en neonatos de 28-32 semanas de EG

	Sin corticoides prenatales (N = 51), Media (DE)	Una tanda de betametasona (N = 50), Grupo I, Media (DE)	Dos o más tandas de betametasona (N = 29), Grupo II, Media (DE)	> 2 tandas de betametasona (N = 17), Grupo IIb, Media (DE)	Valor de p*
Latencias absolutas (ms)					
Latencia I	2,91 ± 0,6	2,94 ± 0,48	3,34 ± 0,84	2,95 ± 0,51	NS
Latencia III	6,3 ± 0,64	6,26 ± 0,80	6,34 ± 0,40	6,23 ± 0,36	NS
Latencia V	9,5 ± 0,8	9,50 ± 1,05	9,69 ± 0,62	9,5 ± 0,49	NS
Latencias interpico (ms)					
Latencia I-III	3,22 ± 0,61	3,05 ± 0,81	2,86 ± 0,43	2,93 ± 0,4	NS
Latencia III-V	2,95 ± 0,57	3,11 ± 0,45	3,06 ± 0,37	3,09 ± 0,36	NS
Latencia I-V	6,27 ± 1,0	5,84 ± 0,80	6,19 ± 0,68	6,3 ± 0,67	NS

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional; NS: no significante.

*Grupo I frente a grupo II y grupo I frente a grupo IIb mediante el test t.

TABLA 3. Distribución de frecuencias de los tipos de respuesta de RAETC en función de la exposición a una o ≥ 2 tandas de betametasona prenatal

Tipos de respuesta	Sin corticoides prenatales (N = 51), Media (DE)	Una tanda de betametasona (N = 50), Grupo I, Media (DE)	Dos o más tandas de betametasona (N = 29), Grupo II, Media (DE)	> 2 tandas de betametasona (N = 17), Grupo IIb, Media (DE)	Valor de p*
Tipo 1 (%)	42	48	45	65	NS
Tipo 2 (%)	18	16	10	6	
Tipo 3 (%)	28	22	24	23	
Tipo 4 (%)	12	14	21	6	

NS: no significante; RAETC: respuesta auditiva evocada del tronco cerebral.

(tabla 2). Las diferencias de la latencia absoluta e interpico entre los dos grupos siguieron sin ser significativas tras controlar respecto a la edad gestacional, el peso al nacer, la raza, el tratamiento materno con sulfato de magnesio, la corioamnionitis, la exposición intrauterina a drogas ilícitas y la puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos, utilizando un modelo de regresión múltiple. Como comparación se ofrece la latencia absoluta e interpico de los neonatos de 28-32 semanas de edad gestacional (media ± DE, 30,6 ± 1,2 semanas) que no recibieron corticoides prenatales (n = 51, tabla 2). No hubo diferencia significativa en la latencia absoluta o interpico entre los neonatos que no recibieron corticoides prenatales y los que recibieron una o numerosas tandas prenatales de betametasona.

Tipos de respuesta

La tabla 3 muestra la distribución de frecuencias de los tipos de respuesta. La diferencia de la distribución de frecuencias de los tipos de respuesta entre los grupos I y II siguió sin ser significativa ($p = 0,7$) tras controlar respecto a posibles factores de confusión, como anteriormente.

Análisis de subgrupo

Un análisis de subgrupo comparó los datos de los neonatos que recibieron > 2 tandas de betametasona (grupo IIb) con los que recibieron una tanda de betametasona (grupo I), sin encontrar diferencias en ninguna de las características demográficas, excepto la raza y el empleo

de ventilación mecánica el primer día (tabla 1). Los neonatos expuestos a > 2 tandas prenatales de betametasona tuvieron menos probabilidades de recibir ventilación mecánica el día 1 ($p = 0,05$). No se encontraron diferencias de la latencia absoluta o interpico entre estos dos subgrupos ($p > 0,25$, tabla 2), ni siquiera tras controlar respecto a posibles factores de confusión. Tampoco hubo diferencia en la distribución de frecuencias del tipo de respuestas ($p = 0,5$) (tabla 3).

En otro análisis para evaluar el efecto del intervalo transcurrido entre la última dosis de corticoides prenatales no hubo diferencia significativa ($p > 0,23$) en la latencia absoluta o interpico entre los neonatos expuestos a la última dosis de betametasona más de 72 horas antes del parto ($n = 19$) y los expuestos a la última dosis de betametasona ≤ 72 horas antes del parto ($n = 60$).

Tampoco hubo correlación lineal entre las latencias absolutas o interpico y la dosis materna de betametasona ($R^2 < 0,09$, $p > 0,22$).

DISCUSIÓN

Tanto los estudios en animales como los de observación de neonatos prematuros indican que repetidas tandas de corticoides prenatales pueden resultar en una alteración del desarrollo neurológico a largo plazo^{8,9,17}. En consecuencia, la segunda conferencia de desarrollo de consenso de los National Institutes of Health, celebrada en agosto de 2000, concluyó que el empleo de numerosas tandas de corticoides prenatales debería limitarse a los pacientes incluidos en estudios de investigación clínica. El único ensayo aleatorizado controlado publicado de este tratamiento finalizó prematuramente por la preocupación planteada por el grupo de consenso¹⁸. Cerca de la mitad del número inicial de pacientes fue incluida antes del cierre del estudio. Los investigadores observaron que los hijos de mujeres que recibieron numerosas tandas prenatales de corticoides tuvieron menos síndrome de *distrés* respiratorio (SDR) grave, pero hubo una tendencia al aumento de la incidencia de hemorragia intraventricular y de corioamnionitis. Dada la aparente falta de eficacia respecto al resultado principal y la decisión de “no dañar”, el estudio finalizó prematuramente. Hasta ahora no se han completado otros ensayos.

El empleo de la RAETC como marcador sustituto de los efectos de numerosas tandas de corticoides prenatales sobre el sistema nervioso central se basa en los demostrados efectos de los corticoides sobre la diferenciación neuronal y la formación de sinapsis⁴⁻⁶. La RAETC es una evaluación incruenta de la maduración del tronco cerebral en los neonatos prematuros. Las tres ondas que constituyen la forma de la onda representan la actividad en distintos puntos de la vía auditiva. Al evaluar las latencias de la onda, que están influidas por el grado de mielinización, el crecimiento axonal y la función sináptica, se puede inferir los posibles efectos de los corticoides prenatales. Como en el ensayo aleatorizado controlado publicado, no pudimos encontrar evidencia de un efecto beneficioso ni nocivo de numerosas tandas de betametasona sobre la maduración intrauterina del tronco cerebral, comparadas con tandas únicas.

Mediante la RAETC habíamos demostrado que el tratamiento corticoide prenatal no se asocia con los efectos

adversos agudos sobre la maduración neural auditiva en los neonatos de 24-32 semanas de edad gestacional¹⁵. No obstante, hubo considerable variación en la dosis total materna, que podría haber oscurecido cualquier efecto dependiente de la dosis. El análisis actual encontró una tendencia al aumento de la prevalencia de tipos de respuesta más maduros en los neonatos que recibieron más de dos tandas prenatales de betametasona, comparado con los que recibieron menos tandas. No hubo efecto, beneficioso ni nocivo, sobre la latencia absoluta o interpico. Esto podría reflejar una carencia similar de efecto sobre la maduración de otras partes del cerebro.

Estos hallazgos no concuerdan con los de estudios sobre animales¹⁶. Una explicación pudiera ser la diferencia entre las personas y los animales de laboratorio respecto a la cronología del brote de crecimiento cerebral y la complejidad del desarrollo cerebral. En las personas, la mayor parte de la división neuronal se ha completado a las 24 semanas de gestación. Después de esta edad, la división celular del cerebro afecta principalmente a las células de la oligodendroglía que producirán la mielina¹⁹. En segundo lugar, los efectos adversos sobre el cerebro en desarrollo pueden ser específicos del preparado corticoide y no estar asociados con la betametasona. French et al, en un estudio de observación de neonatos prematuros, demostraron que numerosas tandas de betametasona no se asociaban con un resultado neurológico anormal en los neonatos prematuros a los 3 años de edad²⁰. De forma similar, Baud et al, en un estudio retrospectivo de cohorte, informaron que una o más tandas prenatales de betametasona se asociaba con un menor riesgo de leucomalacia periventricular quística, comparado con la ausencia de tratamiento corticoide prenatal o con una o más tandas de dexametasona prenatal⁹. Recientemente, Spinillo et al, en un estudio prospectivo de observación, publicaron que el riesgo de leucomalacia periventricular y de resultado anormal del desarrollo neurológico se asociaba con numerosas tandas de dexametasona, pero no de betametasona⁸.

Los corticoides prenatales se utilizan principalmente por su efecto beneficioso sobre la maduración pulmonar. Aunque el único ensayo aleatorizado publicado sugiere que numerosas tandas prenatales de corticoides en los neonatos de 24-32 semanas de edad gestacional no son beneficiosas en conjunto, el análisis de subgrupo demostró que numerosas tandas se asociaron con efectos pulmonares beneficiosos en los neonatos ≤ 28 semanas de gestación¹⁸. El metaanálisis de los estudios de observación en neonatos prematuros también observó que numerosas tandas prenatales de corticoides se asociaban con una disminución de la incidencia de SDR y de persistencia del ductus arterial²¹. De forma similar, encontramos que los neonatos expuestos a numerosas tandas que necesitaron ventilación mecánica el primer día eran menos que los neonatos expuestos a una tanda de betametasona.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza retrospectiva. Sin embargo, las mediciones de la RAETC y las asignaciones al tipo de respuesta fueron realizadas por audiólogos que no conocían el estado prenatal de corticoides en el neonato. Como nuestros análisis se limitaron a los neonatos expuestos intrauterinamente a betametasona, los hallazgos pueden no ser generalizables a los neonatos prematuros expuestos a

dexametasona. Aunque el derrame congénito en el oído medio puede afectar a la latencia absoluta, la prevalencia de derrame congénito en el oído medio, evaluada mediante timpanometría o por otoscopia neumática, es baja (< 8%) en los neonatos a término²². En los neonatos prematuros, es técnicamente difícil evaluar con exactitud la enfermedad del oído medio mediante timpanometría o el otoscopio neumático. Por lo tanto, utilizamos 80 dB para disminuir la interferencia de la enfermedad del oído medio y las fuentes externas de ruido, incluyendo el debido a cualquier tipo de soporte respiratorio. Todos los sujetos pasaron la prueba de emisiones otoacústicas a las 34-35 semanas de edad posmenstrual, lo que indica una función normal del oído medio.

Los hallazgos de este estudio indican que la RAETC puede ser un marcador sustituto que puede ser utilizado para evaluar el posible efecto de la exposición prenatal a corticoides o a otros fármacos con interacciones con el sistema nervioso central. La disminución de la incidencia de SDR y persistencia del ductus arterial, en ausencia de efectos neurológicos adversos, a corto o largo plazo, indica que se debe considerar la realización de ensayos aleatorizados de numerosas tandas de betametasona en los neonatos prematuros.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias a Mark Orlando, PhD; Kathleen Merle, MS; Todd M. Gibson, AuD; Teri D. Holt, MS; Matthew Macdonald, AuD; Lynette McRae, MA; Diane S. Puccia, MS y Catherine Papso Seeger, MS, por realizar las respuestas auditivas evocadas del tronco cerebral a los neonatos prematuros. También damos las gracias a Kristina Mossgraber por la recogida de la información materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res*. 2000;47:291-300.
2. Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med*. 1997;6:309-13.
3. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*. 1990;53:157-67.
4. Antonow-Schlerke I, Kuhn B, Muller T, et al. Antenatal betamethasone treatment reduces synaptophysin immunoreactivity in presynaptic terminals in the fetal sheep brain. *Neurosci Lett*. 2001;297:147-50.
5. Schwab M, Antonow-Schlerke I, Kuhn B, et al. Effect of antenatal betamethasone treatment on microtubule-associated proteins MAP1B and MAP2 in fetal sheep. *J Physiol*. 2001;530:497-506.
6. Slotkin TA, Zhang J, McCook EC, Seidler FJ. Glucocorticoid administration alters nuclear transcription factors in fetal rat brain: implications for the use of antenatal steroids. *Brain Res Dev Brain Res*. 1998;111:11-24.
7. Anonymous. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consensus Statement*. 2000;17:1-18.
8. Spinillo A, Viazza F, Colleoni R, Chiara A, Maria Cerbo R, Fazz E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:217-24.
9. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999;341:1190-6.
10. Kumar P, Seshadri R. Neonatal morbidity and growth in very low birth-weight infants after multiple courses of antenatal steroids. *J Perinatol*. 2005;25:698-702.
11. Moller AR, Jannetta PJ, Moller MB. Neural generators of brainstem evoked potentials: results from human intracranial recordings. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:591-6.
12. Hecox K, Burkard R. Developmental dependencies of the human brainstem auditory evoked response. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;388:538-56.
13. Amin SB, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Morphological changes in serial auditory brain stem responses in 24 to 32 weeks' gestational age infants during the first week of life. *Ear Hear*. 1999;20:410-8.
14. Born J, Schwab R, Pietrowsky R, Pauschinger P, Fehm HL. Glucocorticoid influences on the auditory brain-stem responses in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;74:209-16.
15. Amin SB, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Brainstem maturation after antenatal steroids exposure in premature infants as evaluated by auditory brainstem-evoked response. *J Perinatol*. 2003;23:307-11.
16. Amin SB, Ahlfors C, Orlando MS, Dalzell LE, Merle KS, Guillet R. Bilirubin and serial auditory brainstem responses in premature infants. *Pediatrics*. 2001;107:664-70.
17. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:843-9.
18. Quinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:1581-7.
19. Dobbing J. The later growth of the brain and its vulnerability. *Pediatrics*. 1974;53:2-6.
20. 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.
21. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:1073-80.
22. Doyle KJ, Kong YY, Strobel K, Dallaire P, Ray RM. Neonatal middle ear effusion predicts chronic otitis media with effusion. *Otol Neurotol*. 2004;25:318-22.