



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



CASO CLÍNICO

Efectos adversos a corto plazo de dexametasona posnatal con dosis bajas para fines de extubación



E. Yllescas Medrano*, B. López Valle, L.A. Fernández Carrocera,
G. Cordero González y S. Carrera Muñíos

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

Recibido el 28 de junio de 2016; aceptado el 18 de noviembre de 2016
Disponible en Internet el 5 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Extubación;
Displasia
broncopulmonar;
Esteroides prenatales

Resumen

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

Objetivos: Describir los efectos a corto plazo del tratamiento con esquema de dexametasona a dosis bajas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo descriptivo de una serie de casos de pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2010 que se mantuvieron con intubación endotraqueal por más de 10 días administrándoles esteroides posnatales para extubación. El esquema utilizado fue: recién nacidos con peso $\leq 1,500$ g 0.15 mg/kg/día; con peso $\geq 1,501$ g 0.25 mg/kg/día; realizando reducción del 50% cada tercer día, hasta completar 9 y 12 días con fines de extubación. Se analizan efectos adversos a corto plazo.

Resultados: Cuarenta y seis pacientes recibieron esteroides posnatales para fines de extubación; las características de los pacientes son las siguientes: edad gestacional, 25-39 semanas de gestación; peso de 560-3,140 g. El inicio de esteroide posnatal promedio fue a los 34 días de vida, se logró la extubación exitosa a los 7 días de iniciado del esteroide posnatal. Solo se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yemexy@hotmail.com (E. Yllescas Medrano).

KEYWORDS

Extubation;
Bronchopulmonary
dysplasia;
Antenatal steroids

encontró como efecto adverso a corto plazo hiperglucemia en el 13.9% de los pacientes. No se observaron otros efectos como hipertensión arterial, hemorragia y perforación gastrointestinal. *Conclusiones:* El uso de esteroides posnatales con dosis bajas facilita la extubación, encontrándose hiperglucemia como efecto secundario a corto plazo.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Short-term adverse effects of low-doses of post-natal dexamethasone for extubation purposes**Abstract**

Introduction: The use of post-natal steroids in the treatment of ventilation-dependent patients is controversial. Dexamethasone has been shown to be an aid in extubation, but its short and long-term adverse effects such as hyperglycaemia, hypertension, gastrointestinal bleeding, and perforation are also well-known.

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

Material and methods: A retrospective descriptive study was conducted on patients admitted to neonatal intensive care unit during the period January 2005 to December 2010, and who were maintained with endotracheal intubation for more than 10 days and administered postnatal steroids for extubation. The scheme used was: Newborn infants weighing $\leq 1,500$ g, a dose of 0.15 mg/kg/day, and $\geq 1,501$ g weight, a dose 0.25 mg/kg/day, reduced by 50% every third day to complete 9 to 12 days of late extubation. An analysis was made of the short-term adverse effects.

Results: A total of 46 patients received post-natal steroids for late extubation. The patient characteristics were as follows: gestational age of between 25 and 39 weeks, and weight 560-3140 g. The mean age when starting on steroids was 34 days. Successful extubation was achieved within 7 days of receiving the post-natal steroid. Only one adverse effect of short-term hyperglycaemia was found in 13.9% of patients. There were no other adverse effects, such as hypertension, gastrointestinal bleeding, or perforation.

Conclusions: In the use of post-natal steroids with low doses to help in extubation, hyperglycaemia was found as a side effect in the short term management with low doses.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En las últimas 4 décadas, con los avances obstétricos en embarazos de alto riesgo, los cambios importantes en atención materna incluyendo el uso universal de esteroides en embarazos menores de 34 semanas de gestación, los avances en el manejo del síndrome de dificultad respiratoria con la introducción del surfactante, el uso de estrategias ventilatorias suaves y la monitorización continua de la saturación de oxígeno se han asociado a un marcado incremento en la supervivencia de recién nacidos prematuros, aunque a costa de una alta morbilidad pulmonar como la displasia broncopulmonar (DBP)¹⁻⁵.

Los esteroides han demostrado un efecto benéfico en la disminución de DBP en diferentes estudios, favorecen la producción de surfactante y enzimas antioxidantes, disminuyen el broncospasmo, el edema bronquial y pulmonar, la fibrosis, el daño secundario a la respuesta inflamatoria mediada por células y mejora la respuesta a la vitamina A. Pero también se han documentado posibles complicaciones como infección, hipertensión, hiperglucemia, incremento

de la proteólisis, supresión adrenocortical, disminución del crecimiento somático y miocardiopatía hipertrófica^{3,6,7}.

Los glucocorticoides afectan la función y enfermedad pulmonar a través de varios mecanismos, la exposición fetal causa un incremento en la formación de surfactante, y diferenciación del epitelio pulmonar. Los corticoesteroides disminuyen el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares del pulmón y reducen la producción de prostaglandinas, leucotrienos, elastasa y otros mediadores de la inflamación; también disminuyen la permeabilidad vascular y la formación de edema pulmonar. Asimismo quizá modulen la reparación posterior al daño pulmonar a través de la reducción de la producción de fibronectina y de la fibrosis por incremento de las concentraciones de retinol (vitamina A)⁵.

Halliday informa en un metaanálisis que los corticoesteroides no disminuyeron el riesgo de muerte, pero sí la DBP y el fracaso a la extubación independientemente de la edad de inicio del tratamiento⁸. A pesar de que los corticoesteroides mejoran a corto plazo la función respiratoria permitiendo la reducción de los requerimientos

de oxígeno suplementario y la extubación temprana lo cual teóricamente debería reducir la DBP, estas ganancias no superan los costos de los efectos adversos a largo plazo a nivel de sistema nervioso central³.

En respuesta a estos reportes, en 2002 la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Canadiense de Pediatría tras los informes de los efectos adversos de esteroides en el neurodesarrollo recomendaron no usarlos para el tratamiento de DBP. Desde entonces disminuyó el uso de los mismos, siendo utilizados únicamente de manera selectiva en paciente de alto riesgo para DBP³.

Existen un sinnúmero de publicaciones y metaanálisis del uso de esteroides para disminuir la falla a la extubación, desde esquemas cortos a los más largos sin aparentes efectos colaterales y alteraciones neurológicas⁹⁻¹².

Otros ponderan el beneficio del uso de esteroides para la extubación y disminución de la DBP con efectos colaterales mínimos, sin diferencias significativas para el neurodesarrollo^{8,9,13-20}.

Otros autores informan de efectos colaterales como hiperglucemia, hipertensión arterial y alteraciones del neurodesarrollo que van desde parálisis cerebral hasta disminución del perímetro cefálico. El uso de esteroides llegó a ser casi una rutina en los recién nacidos prematuros, un 43% de 1990 a 1992 y hasta un 84% de 1993 a 1995. Desde 1998 un estudio multicéntrico demostró alteraciones en el neurodesarrollo en neonatos tratados con un curso de dexametasona de 4 semanas iniciado dentro de las primeras 12 h del nacimiento, con incremento de 2 veces el riesgo de parálisis cerebral y diplejía; asimismo varios estudios han reportado efectos a corto plazo como: hiperglucemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, falla en el crecimiento, perforación intestinal, hemorragia, tasas incrementadas de infección, reducción del perímetro cefálico^{9,19-21}.

Halliday advierte que la terapia con corticoesteroides reduce la mortalidad neonatal (esquema intermedio) y la DBP, pero los efectos adversos a corto plazo son importantes. Parece ser apropiado el uso para los neonatos que no pueden ser retirados de la ventilación mecánica a una dosis mínima y de corta duración. Se sugiere que son necesarias más investigaciones incluyendo seguimiento a largo plazo de supervivientes²².

El objetivo del presente trabajo fue describir los efectos colaterales a corto plazo del tratamiento con esquema de dexametasona a dosis bajas y los porcentajes de éxito para la extubación.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos. Se revisaron los expedientes de los pacientes que recibieron esquema de esteroides en la unidad de cuidados intensivos en el periodo de 2005-2010.

Se capturaron variables demográficas, eventos colaterales, tiempo de extubación y morbilidad en ambos grupos.

El esteroide utilizado fue dexametasona 1 ml inyectable que contiene fosfato sódico de dexametasona equivalente a 4 mg de fosfato de dexametasona.

El esquema fue: recién nacidos con peso $\leq 1,500$ g dosis de 0.15 mg/kg/día.

Con peso $\geq 1,501$ g dosis 0.25 mg/kg/día; realizando reducción del 50% cada tercer día, hasta completar 9 y 12 días con fines de extubación.

Esquema de 0.15 mg: cada 12 h

0.15 mg/kg/día/iv por 3 días.

0.075 mg/kg/iv por 3 días.

0.035 mg/kg/iv por 3 días.

Dosis total 0.87 mg/kg/total.

Esquema de Halliday: cada 12 h.

0.25 mg/kg/día/iv por 3 días.

0.12 mg/kg/día/iv por 3 días.

0.06 mg/kg/día/iv por 3 días.

0.03 mg/kg/iv por 3 días.

Dosis total de 1.29 mg/kg/total.

A todos los recién nacidos se les anotó en la hoja de enfermería de cada turno los efectos adversos considerados por la utilización de corticoesteroides: Se consideró *hiperglucemia*: ≥ 150 mg/dl (glucosa central); *hipertensión arterial sistémica*: es el aumento de la tensión arterial por arriba del percentil 90 de acuerdo a la edad gestacional; *hemorragia intestinal*: cuando sucede una pérdida de sangre del tracto digestivo los síntomas pueden incluir salida de sangre por vía oral en pequeñas o grandes cantidades, vómito de sangre roja o heces con sangre.

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva.

Resultados

Se recogieron 46 pacientes que recibieron esteroides posnatales. En cuanto a las características de los pacientes, el promedio del peso al nacer fue de 1,210 g, con rango 560-3,140 g, la edad gestacional promedio fue de 30.2 semanas, el 54.3% fue masculino, el 79.1% presentó retraso en el crecimiento intrauterino, el 56.5% recibió esteroides prenatales y el 78.2% surfactante profiláctico.

El inicio de los esquemas de esteroides posnatales en ambos casos tuvo un rango de 7-88 días con media de 26.4 días; la duración de la administración fue entre 4 a 17 días, media de 9 días; se logró la extubación entre el día 2 y el 18 con media de 7 días y moda de 31.

De los 46 pacientes estudiados, 43 recibieron un esquema de esteroide, de 0.15 mg/kg/día, o 0.25 mg/kg/día, en 3 de ellos hubo la necesidad de emplear un segundo esquema de 0.25 mg/kg/día.

Tabla 1 Esquema de esteroide posnatal utilizado y número de esquemas

Esquema de esteroide	Un esquema	Dos esquemas
0.15mg/kg/día N=19	N=23 (%)	N=0 (%)
Éxito a la extubación	17(74)	
Fracaso	6 (26)	
Esquema de esteroide	Un esquema	Dos esquemas
0.25mg/kg/día N=22	N=20 (%)	N=3 (%)
Éxito a la extubación	16(80)	2(66.6)
Fracaso	4(20)	1(33.3)

Tabla 2 Morbilidad de los pacientes

Enfermedad	N = 46 (%)
HIV	26 (56)
Grado I	8 (17)
Grado II	11 (24)
Grado III	6 (13)
Grado IV	1 (2)
LPV	20 (43)
DBP	40 (87)
Leve	7 (15)
Moderada	14 (30)
Severa	19 (41)
Muerte	8 (17)

DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalacia periventricular.

Tabla 3 Hiperglucemia postesteroide neonatal

Días de esteroide	Hiperglucemia (glucosa central ≥ 150 mg/dl) N = 42 (%)
1	5 (12)
2	6 (14)
3	5 (12)
4	5 (12)
5	5 (12)
6	3 (7)
7	6 (14)
8	4 (9)
9	3 (7)

Con el esquema de 0.15 mg se logró el éxito en la extubación en el 74%, en el 26% se consideró fracaso. Respecto al grupo de 0.25 mg/kg/día se utilizaron 2 esquemas; para el primero, el éxito en la extubación fue del 80% y en el segundo esquema el éxito fue del 66.6% (tabla 1).

Entre las morbilidades más importantes se encontraron la hemorragia intraventricular con el 56.6% aunque solo el 2% fue grave, leucomalacia periventricular en 43.4%, y DBP severa en el 41%, la muerte se presentó en el 17% (tabla 2).

En la tabla 3 se describe la hipoglucemia como efecto adverso a corto plazo de los esteroides, predominando entre el 2.º y 7.º día sin reportarse sangrado digestivo o hipertensión arterial.

Discusión

Durante años se han utilizado los esteroides en el periodo neonatal. La Vermox Oxford Neonatal Network informa que su uso se incrementó del 19 al 29% en 1997, siendo la dexametasona la más utilizada. Por otra parte se conoce la evidencia que asocia su uso a daño neurológico sobre todo en los esquemas tempranos (< 96 h); las guías actuales avaladas por asociaciones de Pediatría en EE. UU. y Europa no lo recomiendan como uso de rutina, limitándose a ensayos

clínicos aleatorizados y en circunstancias excepcionales como dependencia de soporte ventilatorio^{17,22}.

Hasta el momento no hay evidencia que indique cuál es la dosis y tiempo ideal de administración, sin embargo, de acuerdo a los ensayos clínicos que se han realizado, se observa que en los pacientes que reciben el esteroide entre los 7 y 14 días de vida (moderadamente temprano) no se han asociado incremento de riesgo de parálisis cerebral (RR: 0.83; IC95%: 0.39-1.74)²³.

Las características demográficas de estos estudios consultados en general incluyen a recién nacidos con peso < 1,500 g. En el presente estudio la población estudiada tuvo una media de 1,210 g, más baja que en el estudio de Halliday donde no refiere incremento de riesgo de morbilidades como la hemorragia intraventricular grave (RR: 0.44; IC 95%: 0.17-1.15); en la población de estudio la hemorragia grave (grado IV) también ocupó un porcentaje bajo, del 2%²³.

En este estudio es importante señalar que el uso de esteroides posnatales fue indicado con fines de extubación, considerándose dependencia de soporte ventilatorio mayor de 10 días. Con respecto al éxito en la extubación Halliday informa falla al tercer día (RR: 0.92; IC 95%: 0.74-1.14), el riesgo se redujo al 7.º día (RR: 0.62; IC 95%: 0.46-0.84). Yates en 2010 informa éxito a la extubación al 4.º día del 34% y del 68% al 7.º día (OR: 11.3; IC 95%: 1.05-45.1) y tiempo promedio de extubación de 7.4 días. En el estudio que nos ocupa se logró el éxito en extubación en el 74% cuando se utilizó esquema de 0.15 mg/kg/día y en el 69.5% con esquema de 0.25 mg/kg/día, con promedio de día de extubación entre el 2.º y el 18 día, media de 7 días, lo que indica que el tiempo de extubación es parecido a los estudios referidos, aunque la duración de la administración del esteroide no se ajustó a los referido para los 2 esquemas de 9 y 12 días en material y métodos, ya que el esquema se aplicó con un rango de 4-17 días, ya que la media fue de 9 días, probablemente debido a la diversidad de criterios en el manejo para la extubación hasta el momento de esta publicación^{16,22}.

Dentro de los efectos adversos a corto plazo informados en los diversos ensayos clínicos, en el esquema de administración moderadamente temprano se encuentran el mayor riesgo de hiperglucemia (RR: 1.51; IC 95%: 1.20-1.90), hipertensión arterial (RR: 2.73; IC 95%: 1.95-5.95), hemorragia gastrointestinal (RR: 1.74; IC 95%: 1.02-2.98), sepsis (RR: 1.35; IC 95%: 1.06-1.71) sin incremento de riesgo de enterocolitis necrosante (RR: 0.76; IC 95%: 0.38-1.49). Sin embargo, Yates no encuentra diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos a corto plazo durante la administración del esteroide, hiperglucemia (OR: 1.55; IC 95%: 0.44-5.45), hipertensión arterial (OR: 1.16; IC 95%: 0.42-3.21). En el estudio que nos ocupa solamente se encontró como efecto adverso la hiperglucemia, siendo mayor la incidencia en el 2.º y 7.º día. Posiblemente no se encontraron más efectos adversos en este estudio debido a las dosis bajas utilizadas^{24,25}.

En conclusión, se encontró que el uso de esteroides posnatales fue eficaz en lograr la extubación, con dosis de 0.15 mg en el 74%, con 0.25 mg se logró la extubación en el 80%. Solo se presentó como efecto adverso la hiperglucemia.

Es importante sistematizar las recomendaciones del uso de esteroides para extubación para obtener un mejor resultado y mejorar la morbilidad y la supervivencia de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The "new" bronchopulmonary dysplasia: Challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:345-57.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Predictions from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82:527-32.
- Gregoire MC, Lefebvre F, Glorieux J. Health and development outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1998;101:856-9.
- Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. Review article. *Am J Perinatol.* 2001;18:1-7.
- Van Marter L. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:358-66.
- Farrell PA, Fiascone JM. Bronchopulmonary dysplasia in the 1990s: A review for the pediatrician. *Curr Probl Pediatr.* 1997;27:129-63.
- Ballabh P, Simm A, Kumari J, Califano C, Aghai Z, Laborada G, et al. Respiratory burst activity in bronchopulmonary dysplasia and changes with dexamethasone. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:392-9.
- Laughon M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:374-82.
- Cummings JJ, DiEugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1989;320:1505-10.
- Durand M, Sardesai S, McEvoy Z. Effect of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: A randomised controlled trial. *Pediatrics.* 1995;95:584-90.
- Kari MA, Heinonen K, Ikonen RS, Koivisto N. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* 1993;68:566-9.
- Brozansky BS, Jones JG, Gilmour CH, Balsan MJ, Vazquez RL, Israel BA, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr.* 1995;126:769-76.
- Kovacs L, Davis GM, Faucher D. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Pediatr.* 1998;87:792-8.
- Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med.* 1998;338:1112-8.
- Romagnoli C, Vento G, Zecca E, Tortorolo L, Balsan MJ, Vazquez RL, et al. Il dexametazone nella prevenzione della patologia polmonare cronica del neonato pretermine: studio prospettico randomizzato. *Riv Ital Pediatr.* 1998;24:283-8 (abstract).
- Yates HL, Newell SJ. Minidex: Very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011;191-3.
- American Academy of Pediatrics-Canadian Pediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002; 109: 330-8.
- Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. A randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very low birth weight infants. *Acta pediatr.* 1992;81:751-6.
- Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: A 3 years follow-up *Pediatrics.* 1995;96:897-906.
- Vincer MJ, Allen AC. Double blind controlled trial of 6 day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants, who are ventilator dependent at 4 weeks of age. *Pediatr Res.* 1998; 43:201A.
- Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Chronic lung disease in newborns. *Indian J Pediatr.* 2008;75:369-78.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;1.
- Andla KA, Conway D. Steroid therapy in the high-risk neonate: Benefits and risks. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46: 190-210.
- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 2001;344:95-101.