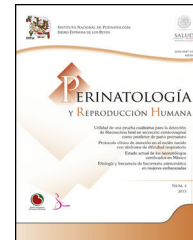




PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Efecto de los esteroides posnatales en el neurodesarrollo en recién nacidos ventilados \leq de 1,500 g



E. Yllescas Medrano^{a,*}, S.V. Lara Barbosa^b, L.A. Fernández Carrocera^a,
G. Cordero González^a y S. Carrera Muiños^a

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

^b Neonatología, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

Recibido el 4 de agosto de 2016; aceptado el 16 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 6 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Esteroides posnatales;
Neurodesarrollo;
Valoración de Bayley

Resumen

Introducción: El uso de esteroides en el periodo posnatal es una de las prácticas clínicas comunes y controvertidas en neonatología, debido a su asociación con efectos adversos y a un mayor riesgo de secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo.

Material y métodos: Mediante un estudio retrospectivo, observacional y analítico, se incluyó a pacientes con peso \leq de 1,500 g que recibieron esquema de esteroides posnatales con esquema intermedio o tardío, en la unidad de cuidados intensivos en el periodo de 2008-2010, comparados con el grupo control. Se analizaron variables demográficas, morbilidad y evaluación del neurodesarrollo mediante la valoración de Bayley II al año y 2 años de edad.

Resultados: Se incluyó a 132 pacientes, 46 en el grupo con esteroides posnatales y 86 en el grupo control; no se encontraron diferencias demográficas; los días de estancia fueron significativamente mayores para el grupo de estudio. Se encontró un aumento de riesgo para hipertensión arterial, HIV grado II, DBP, PCA y retinopatía en el grupo de estudio. No hubo diferencia en ceguera, sordera parálisis cerebral y leucomalacia. A los 2 años se encontró aumento de riesgo para alteración del desarrollo mental ligero en los controles y retraso significativo en el desarrollo psicomotor en el grupo de estudio.

Conclusiones: El esquema de esteroides posnatales a dosis bajas es efectivo para lograr la extubación en los pacientes dependientes de ventilación. En relación con el neurodesarrollo, se encontraron alteraciones significativas en el índice de desarrollo psicomotor a los 2 años de vida, pero sin evidencia de leucomalacia y parálisis cerebral.

© 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/>).

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Postnatal steroids;
Neurodevelopment;
Bayley scale

Effect of post-natal steroids on neurodevelopment in ventilated newborns \leq 1,500 g**Abstract**

Introduction: The use of steroids in the post-natal period is a common practice, although it is still controversial in neonatology due to its association with adverse effects and risk of neurodevelopment sequelae.

Material and methods: A retrospective, observational, analytical study was conducted including patients weighing less than 1500 g that received a steroid protocol for extubation between 2008 and 2010 and compared with a control group. Neurodevelopment was evaluated using the Bayley II scale at one and two years of age, as well as an analysis of the demographic variables and morbidity.

Results: A total of 132 patients were included, with 46 in the study group and 86 in the control group. No differences were found in the demographic variables, although the length of stay was significantly longer in the study group. An increased risk for arterial hypertension, grade II intraventricular haemorrhage, Patent Ductus Arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, and retinopathy was found in the study group. There was no difference as regards blindness, hearing loss, cerebral palsy, and leukomalacia. At 2 years of age an increase in the risk for mild mental development impairment was found in the control group and increased risk for significant delay in psychomotor development in the study group.

Conclusions: Post-natal low dose steroids are effective to accomplish extubation in patients that are ventilation dependent. Significant psychomotor development changes were found at 2 years of age, with no evidence of leukomalacia or cerebral palsy.

© 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

Durante la última década, el cuidado durante el embarazo y los avances en el cuidado intensivo neonatal han incrementado sustancialmente las tasas de supervivencia en los RN prematuros. Sin embargo, la prematuridad se ha convertido en un tema importante de salud pública debido al riesgo de complicaciones capaces de causar muerte o discapacidad permanente. Estas complicaciones afectan principalmente al sistema nervioso central y los pulmones¹.

El uso de esteroides en el periodo posnatal es una de las prácticas clínicas más comunes y controvertidas en neonatología debido a su asociación con efectos adversos y a un mayor riesgo de secuelas en el neurodesarrollo a largo plazo. Aunque existen recomendaciones de suspender el uso de esteroides posnatales desde el año 2002 por la Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Canadiense de Pediatría, la mayoría de las instituciones continúan utilizándolos debido a su efecto a corto plazo en la función pulmonar².

Una revisión sistemática mostró un efecto adverso provocado por los esteroides posnatales en el sistema nervioso central. El riesgo relativo para desarrollar parálisis cerebral fue 2.86 y para discapacidad neurológica de 1.66. Sin embargo, el análisis fue limitado debido al pequeño número de participantes y su metodología varió ampliamente, particularmente los criterios para el diagnóstico de parálisis cerebral, ya que no fueron especificados en las publicaciones³.

En el 2014 otra revisión sistemática, cuyo objetivo fue determinar si el tratamiento con corticoides con el esquema moderadamente temprano (7-14 días) comparado con un grupo control, mostró que el tratamiento con corticoides reduce la mortalidad a los 28 días y la enfermedad pulmonar

crónica y la muerte a los 28 días y 36 semanas. Además se encontró que existen datos limitados de estudios con seguimiento a largo plazo; estos no mostraron evidencia de un incremento en resultados neurológicos adversos. La calidad metodológica de estos estudios determinando el resultado a largo plazo es limitada. Ningún estudio ha tenido suficiente poder para detectar resultados adversos a largo plazo. El balance de riesgo-beneficio de los efectos a corto plazo y los datos limitados de resultados a largo plazo parece apropiado para reservar el esquema moderadamente temprano a RN que no pueden ser retirados de la ventilación mecánica^{4,5}.

O'Shea et al. administraron dexametasona entre 15 y 25 días de vida un total de 42 dosis (0.5 mg/kg/día con disminución gradual de 10% cada 3 días), 93 de 95 sobrevivientes tuvieron seguimiento. Reportaron parálisis cerebral en 12 pacientes de 48 del grupo de dexametasona contra 3 de 45 del grupo control (RR 3.75; IC del 95%: 1.13-12.43), aunque no hubo diferencias en la escala de Bayley⁶.

En el Instituto Nacional de Perinatología desde el año 2005 se ha utilizado el esquema de dosis bajas de esteroides posnatales para facilitar la extubación en los RN que se encuentran ventilados por más de 14 días. Sin embargo, no se conocen los efectos a largo plazo.

El objetivo del presente trabajo fue observar si existe algún efecto de los esteroides posnatales con el esquema intermedio y tardío de dosis bajas de dexametasona para extubación sobre el neurodesarrollo los 2 años de vida.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se revisaron expedientes de los pacientes con peso

igual y menor de 1,500 g que recibieron esquema de esteroides posnatales intermedio o tardío, para facilitar extubación en la unidad de cuidados intensivos en el periodo de 2008 a 2010, en el Instituto Nacional de Perinatología, y se compararon con un grupo control con ventilación asistida que no recibió esteroides posnatales. Fueron excluidos los pacientes con expediente incompleto, defunciones, pacientes sin valoración de Bayley, así como aquellos con afecciones que por sí solas pueden tener efecto adverso en el neurodesarrollo, como pacientes con malformaciones congénitas mayores o con asfixia perinatal, con hemorragia intraventricular GIII y IV, e hipotiroidismo.

En cuanto al neurodesarrollo, se utilizó la valoración Bayley II al año y 2 años de vida⁷.

Contempla 2 índices de desarrollo, mental y psicomotor, siendo los puntajes similares para los 2 índices:

Desarrollo acelerado de 115 o más puntos.

Desarrollo normal promedio de 85 a 114.

Ligero retraso en el desarrollo 70 y 84.

Retraso significativo 60 o menos.

Esquema intermedio de inicio de esteroides entre día 10-14.

Esquema tardío inicio > 21 días.

En los 2 esquemas se utilizaron dosis bajas de esteroides.

La propuesta del esquema de dosis bajas consiste en la administración iv de dexametasona 0.15 mg/kg/día por 3 días, 0.07 mg/kg/día por 3 días y 0.03 mg/kg/día por 3 días.

Una vez capturados los pacientes, se analizaron variables demográficas y la morbilidad; el análisis se realizó con el Statistical Package of the Social Sciences (SPSS) versión 19 para Windows. Se usó estadística descriptiva promedio y desviación estándar para las variables cuantitativas prueba t de Student y cualitativas χ^2 , además de OR (IC del 95%).

Resultados

Se incluyó a 132 pacientes, quedando distribuidos de la siguiente manera: 46 en el grupo que recibió esteroides posnatales para facilitar la extubación y 86 en el grupo control. En cuanto al peso y la edad gestacional al nacimiento, no se encontró diferencia significativa. El peso al egreso en los pacientes que requirieron esteroides fue significativamente mayor 2,415 g contra 2,115 g y los días de estancia hospitalaria también (tabla).

En el grupo de estudio, el promedio de inicio del esquema de esteroides fue de 31 días; se logró retirar el apoyo ventilatorio en promedio en el quinto día de haber iniciado el

esquema; 3 pacientes se extubaron entre el día 10 y 12 posterior al inicio del esquema y solo 2 pacientes de los 46 requirieron reintubación.

No se encontró diferencia entre grupos en cuanto a la distribución por género, uso de esteroides prenatales, aplicación de surfactante y restricción en el crecimiento intrauterino. Sin embargo, se encontró aumento de riesgo para Apgar 4-6 a los 5 min, hemorragia intraventricular grado II, hipertensión arterial, DBP severa, persistencia del conducto arterioso y retinopatía para el grupo de estudio (tabla 2).

Al realizar la comparación de la evaluación del índice de desarrollo mental al año de edad, no se encontró aumento de riesgo; sin embargo, a los 2 años se observó una disminución del riesgo para retraso ligero en el grupo de esteroides posnatales (OR 0.46; IC del 95% 0.22-0.97) en relación con el índice de desarrollo psicomotor al año de vida; no se encontró aumento de riesgo, pero para el segundo año se observa una disminución de riesgo para retraso ligero en el grupo de estudio (OR 0.46; IC del 95% 0.22-0.95); sin embargo, el riesgo aumentó para el retraso de forma significativa (OR 3.24; IC del 95% 1.07-9.78) (tabla 3).

Discusión

No hay evidencia hasta el momento que nos indique cuáles son la dosis y el tiempo ideal de administración de los esteroides posnatales; sin embargo, de acuerdo con los ensayos clínicos que se han realizado, se observa en que los pacientes que reciben esteroides posterior a los 7 y 14 días de vida no se ha asociado con un incremento del riesgo de parálisis cerebral, al igual que con el esquema tardío, a diferencia del esquema temprano, en el que se reporta mayor riesgo de alteraciones neurológicas. En el estudio que nos ocupa se utilizaron dosis bajas de dexametasona y sobre la base de las recomendaciones actuales se refiere su uso en circunstancias excepcionales, como la dependencia de soporte ventilatorio^{4,5,8}.

En el Instituto Nacional de Perinatología se administran esteroides posnatales para facilitar extubación en aquellos pacientes con más de 14 días de apoyo ventilatorio o con una evolución tórpida en la que ha sido complicado el retiro de soporte. Sin embargo, se observó que el inicio del esteroide fue tardío, con un promedio de 31 días, con un mínimo de 15 días y máximo de 75 días. Existen estudios donde el inicio fue a los 15 días, incluso tan temprano como 7 días⁹⁻¹².

Las calificaciones de Apgar al minuto fueron más bajas en el grupo control aunque no significativas, pero hubo

Tabla 1 Peso, edad gestacional y días estancia

Variables	Con esteroides posnatales n = 46 (DS)	Sin esteroides postnatales n = 86 (DS)	Significación p < 0.05
Peso al nacimiento (g)	950 (229)	1006 (122)	0.066
Edad gestacional (semanas)	29 (1.8)	29.4 (1.5)	0.117
Peso al egreso (g)	2415 (632)	2115 (331)	0.000
Días de estancia	82 (25)	54 (19)	0.000

t de Student.

Tabla 2 Análisis de las variables de estudio

Variables	Con esteroides posnatales n = 46	Sin esteroides posnatales n = 86	OR (IC del 95%)	p < 0.05
Género masculino	56.5% (26)	50% (43)		0.47
Género femenino	43.5% (20)	50% (43)		0.47
Esteroides prenatales	54.3% (25)	54.7% (47)		0.97
Surfactante	95.7% (44)	97.7% (84)		0.51
Apgar < 3 al minuto	19.6% (9)	9.3% (8)	2.37 (0.84-6.64)	
Apgar < 3 a los 5 min	2.2.% (1)	0		0.19
Apgar 4-6 a los 5 min	17.4% (8)	4.7% (4)	4.31 1.22-15.22)	0.03
RCIU	65.2% (30)	65.1% (56)	1.00 (0.47-2.12)	0.85
HIV GI	13% (6)	7% (6)	2.0 (0.60-6.59)	0.40
HIV GII	21.7% (10)	4.7% (4)	5.69(1.67-19.36)	0.006
Hipertensión	28.3% (13)	3.5% (3)	10.89 (2.91-40.74)	0.0001
Sangrado digestivo	19.6% (9)	20.9% (18)	0.91 (0.37-2.24)	0.68
DBP leve	15.2% (7)	7% (6)	2.39 (0.75-7.60)	0.22
DBP moderada	26.1% (12)	24.4% (21)	1.09 (0.48-2.48)	1
DBP severa	50% (23)	10.5% (9)	8.55 (3.47-21.05)	1.31669E-06
Crisis convulsivas	21.7% (10)	11.6% (10)	2.11 (0.80-5.52)	0.19
PCA con HDS	28.3% (13)	8.1% (7)	4.44 (1.62-12.14)	0.004
Retinopatía	41.3% (19)	16.3% (14)	3.61 (1.59-8.21)	0.003
Hiperglucemia	15.2% (7)	11.6% (10)	1.36 (0.48-3.86)	0.75
Ceguera	2.2% (1)	0		0.17
Sordera	0	1.2% (1)		0.46

Prueba de la χ^2 .**Tabla 3** Resultados de la valoración de Bayley

Bayley	Evaluación de Bayley		OR (IC del 95%)	p < 0.05
	Con esteroides posnatales n = 46	Sin esteroides posnatales n = 86		
<i>ID mental 1 año</i>				
Desarrollo superior	2.2% (1)	2.3% (2)		0.46
Desarrollo normal	58.7% (27)	45.3% (39)	1.71 (0.82-3.53)	0.20
Ligero retraso	37% (17)	46.5% (40)	0.67 (0.32-1.40)	0.21
Retraso significativo	2.2% (1)	5.8% (5)	0.36 (0.04-3.1)	0.16
<i>ID mental 2 años</i>				
Desarrollo superior	2.2% (1)	1.2% (1)		0.12
Desarrollo normal	50% (23)	40.7% (35)	1.45 0.70-2.99)	0.39
Ligero retraso	34.8% (16)	53.5% (46)	0.46 (0.22-0.97)	0.02
Retraso significativo	13% (6)	4.7% (4)	3.07 (0.82-11.5)	0.16
<i>ID psicomotor 1 año</i>				
Desarrollo superior	2.2% (1)	1.2% (1)		0.74
Desarrollo normal	28.3% (13)	30.2% (26)	0.90 (0.41-2.0)	0.66
Ligero retraso	63% (29)	57% (49)	1.28 (0.61-2.68)	0.62
Retraso significativo	6.5% (3)	11.6% (10)	0.53 (0.13-2.03)	0.21
<i>ID psicomotor 2 años</i>				
Desarrollo superior	0	1.2% (1)		0.06
Desarrollo normal	39.1% (18)	31.4% (27)	1.40 (0.66-2.96)	0.48
Ligero retraso	41.3% (19)	60.5% (52)	0.46 (0.22-0.95)	0.02
Retraso significativo	19.6% (9)	7% (6)	3.24 (1.07-9.78)	2,95109E-06

Prueba de la χ^2 .

un aumento de riesgo para Apgar bajo a los 5 min en el mismo grupo de estudio que pudo tener algún efecto sobre el retraso significativo en el índice de desarrollo psicomotor a los 2 años de edad.

En ensayos previos se reporta una frecuencia de conducto hemodinámicamente significativo del 60%¹³; en nuestro estudio, se encontró menor incidencia (28%), aunque fue significativamente mayor en el grupo que requirió aplicación de esteroides. El metaanálisis realizado por Halliday et al. informa una disminución de DBP; sin embargo, en nuestro grupo de estudio no se observó tal beneficio (OR 8.55; IC del 95% 3.47-21.05), ya que la morbilidad fue significativamente mayor, lo que pudiera estar además influido por mayor días de estancia hospitalaria a pesar de lograr una extubación exitosa⁵.

Yates no encuentra diferencia estadísticamente significativa en efectos adversos a corto plazo durante la administración del esteroide (hiperglucemia, hipertensión arterial, perforación gastrointestinal, sepsis o enterocolitis necrosante), lo que también se pudo observar en el estudio que nos ocupa, aunque sí se observó aumento de riesgo para hipertensión arterial (OR 10.89; IC del 95% 2.91-40.74) para el grupo de estudio¹¹.

En relación con los días promedio para lograr la extubación, se pudo comprobar los beneficios de los esteroides, ya que en promedio se logró a los 5 días de aplicado el medicamento y solo 2 pacientes se tuvieron que reintubar, como también lo demuestra Yates, que reporta 7 días promedio para lograr la extubación¹¹.

Aunque en el trabajo anterior (efectos adversos a corto plazo de dexametasona posnatal con dosis bajas para fines de extubación [en prensa]), se demostró que existía beneficio para la extubación a dosis bajas, como objetivo secundario se quiso saber si existía alguna diferencia en relación con el neurodesarrollo, lo que motivó este trabajo.

Es evidente que a los 2 años tanto en índice de desarrollo mental como psicomotor se refiere una disminución significativa de retraso ligero para el grupo de estudio que se sitúa en el borde de la normalidad, lo que no tiene relevancia para el objetivo; sin embargo, contrasta con un aumento del riesgo para retraso significativo en el índice de desarrollo psicomotor, lo cual no indica beneficio con el uso de esteroides a dosis bajas. Lo que pudo influir en el resultado no favorable, fue la mayor morbilidad para el grupo de estudio como Apgar bajo, hipertensión, hemorragia intraventricular grado II, persistencia de conducto arterioso, displasia broncopulmonar grave y más días de estancia. Estos resultados difieren de la revisión sistemática de Cochrane del 2014, en donde se indica que la administración tardía de esteroides no incrementa los resultados adversos en el neurodesarrollo a largo plazo al no encontrar diferencia en el puntaje de Bayley a los 12 meses. Pero habrá que tomar con reserva este resultado, ya que se requiere la evaluación en la etapa escolar^{4,5,8,13,14}.

La evidencia actual indica que una dosis acumulativa de esteroide puede beneficiar para la disminución de la DBP; sin embargo, no es posible determinar la óptima dosis acumulativa para minimizar cualquier efecto adverso del desarrollo neurológico¹⁵.

Conclusión

El esquema de esteroides posnatales a dosis bajas, que actualmente se utiliza en el Instituto Nacional de Perinatología, no demostró beneficios para disminuir las alteraciones del desarrollo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2004;89:96–100.
2. Hernández G, Morales D. Uso de esteroides en el periodo postnatal. *Perinatol Reprod Hum*. 2009;23:160–8.
3. Barrington K. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: A systematic review of RCTs. *BMC Pediatrics*. 2001;1:1.
4. 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*. 2014.
5. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;1.
6. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, Goldstein DJ, Jackson BG, Weaver RG 3rd, 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;104:15–21 (1 Pt 1).
7. Bayley N. Bayley scales of infant development, 57, 2nd ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1993.
8. Halliday HL. The effect of postnatal steroids on growth and developmental. *J Perinat Med*. 2001;29:281–5.
9. Durand M, Sardesai S, Mc Evoy Z. Effect of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics*. 1995;95:584–90.
10. 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.
11. Yates HL. Minidex: Very low dose dexamethasone (0.05 mg/kg/day) in chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011;96:190–4.
12. 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 Paediatr*. 1998;87:792–8.
13. 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;63:F177–81.
14. LeFlore J, Engle WD. Growth and development in extremely low-birth-weight neonate exposed to postnatal steroid therapy. *Am J Perinatol*. 2011;28:635–41.
15. Yates HL, Newell SJ. Postnatal intravenous steroids and long-term neurological outcome: Recommendations from meta-analyses. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F299–303.