

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"DR. AGOSTINHO NETO"
(SERVICIO DE NEONATOLOGIA)
GUANTANAMO

ASPECTOS FARMACO-EPIDEMIOLOGICOS RELACIONADOS CON EL EMPLEO DE ESTEROIDES EN RECIEN NACIDOS.

Dra. Marisel Armas López¹, Dra. Luisa M. Borges Escandón¹, Dra. Sulay Pérez de la Iglesia², Dra. Nieves Fraga Alvarez², Dra. Karina Deville Chi².

Agradecemos la colaboración de la estudiante de 5to. Año de medicina I vette Pereira.

RESUMEN

En los últimos años se presta gran interés a los aspectos relacionados con la utilización de medicamentos. En esta revisión se aborda el estudio de los aspectos relacionados con el empleo de los esteroides en el recién nacido, con énfasis en las controversias que se vislumbran al respecto. No hay evidencias de los beneficios del empleo de dosis repetidas de esteroides en los antecedentes posnatales del recién nacido prematuro y, ante los riesgos que implica su empleo, se requiere su uso racional.

Palabras clave: ESTEROIDES/farmacología; RECIEN NACIDO; ESTEROIDES /efectos adversos; PREMATURO.

INTRODUCCION

En los últimos años han ocurrido importantes avances en la medicina neonatal, que han contribuido a reducir significativamente la morbilidad y las complicaciones en el recién nacido.

En parte, ello ha estado condicionado por la mejor comprensión de la fisiología, la bioquímica, la farmacología, y la biología molecular del feto y del neonato. El

¹ *Especialista de I Grado en Neonatología.*

² *Especialista de I Grado en Pediatría.*

reconocimiento, a finales de la década del 60 del siglo XX^{1,2}, de que la administración de los esteroides a gestantes antes de que se produjera el parto inducía la maduración pulmonar, fue un avance extraordinario en el ámbito de los cuidados prenatales.

Estos fármacos incrementan la fosfatidilcolina pulmonar, que propicia la síntesis de surfactante pulmonar, estimulan la maduración del epitelio respiratorio alveolar, así como la diferenciación de la células tipo II, lo que permite el adelgazamiento del mesénquima pulmonar.³⁻⁵ De esta manera mejoran la función pulmonar y disminuyen el riesgo de dificultad respiratoria.

Estos efectos de los esteroides en la etapa prenatal, también se precisan en la vida posnatal, durante la cual actúan de manera sinérgica con la terapia con surfactante⁶, todo lo cual condicionó la generalización de su empleo.

Los fármacos esteroideos son de los más empleados con el propósito de modificar favorablemente la historia posnatal del recién nacido pretérmino. De su empleo se señalan efectos beneficiosos, pero también perjudiciales. A abordar esas incertidumbres se dirige esta revisión.

DESARROLLO

Diferentes investigadores han resaltado los beneficios de la utilización de los esteroides en mujeres con riesgo de parto pretérmino.^{6,7} Hay pruebas de que su empleo reduce la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria, pero también se ha mostrado que pueden tener efectos adversos significativos.^{8,9}

Diferentes autores han revelado los efectos adversos de las dosis repetidas de esteroides sobre el crecimiento fetal, cerebral y la mortalidad perinatal.^{4,10} Éstos, durante las etapas tempranas de desarrollo, pueden afectar de manera negativa la programación del cerebro inmaduro¹⁰, y en otro estudio¹¹ se han identificado como un factor de riesgo de retraso del neurodesarrollo. Además, incrementan la tasa de fetos con crecimiento intrauterino retardado.⁶

Se ha demostrado que el empleo de estos fármacos en recién nacidos prematuros elevan la mortalidad perinatal, la incidencia de displasia broncopulmonar y la frecuencia de bajo peso al nacer.^{7,12}

Al comparar la eficacia y seguridad de la dosis única de esteroides con las dosis repetidas (semanales hasta la semana 34 ó el parto)¹³ se ha establecido una reducción significativa en la morbilidad neonatal en los pacientes nacidos antes de la semana 28 cuyas madres habían recibido dosis repetidas de esteroides, debido a la reducción significativa de la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria grave en ellos.^{14,15} Sin embargo, no se observó una reducción concomitante en el desarrollo de

enfermedad pulmonar crónica ni una menor mortalidad perinatal.¹⁶ Banks⁷, por su parte, no registró diferencias en mortalidad en la prevalencia del síndrome de dificultad respiratoria o de displasia broncopulmonar al relacionar el intervalo entre la administración del esteroide y el momento del nacimiento.

Algunos efectos adversos de los esteroides pueden ser transitorios como, por ejemplo, las lesiones cutáneas, la hipertensión arterial y la intolerancia a azúcares; empero, otros, como la perforación intestinal¹⁷, la hipertrofia miocárdica¹⁸, por su significado para la salud del individuo, adquieren gran relevancia

De especial interés es que pueden alterar el tamaño celular y la síntesis de ADN; así, se ha comunicado un efecto negativo sobre el crecimiento en recién nacidos prematuros que recibieron precozmente estos fármacos. Además, originan modificaciones en la hemodinamia cerebral del niño prematuro^{19,20}, que elevan el riesgo de lesión cerebral, sobre todo si se administran precozmente^{16,21,22}, y afectan su neurodesarrollo, lo que parece asociarse a una mayor incidencia de lesiones neurales y de parálisis cerebral.¹⁵ El uso tardío de éstos no parece incrementar el riesgo de padecer trastornos en el neurodesarrollo.²³

CONSIDERACIONES FINALES

No hay pruebas que justifiquen la administración de dosis semanales repetidas sistemáticas de esteroides a las embarazadas con riesgo de parto inmaduro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Liggins, GC. Premature delivery of foetal lamb infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969; 45: 515-23. [Medline]
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1970; 50: 515-24.
3. Jobe A H, 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.
4. Jobe AH, Wada N, Berry LM, Ikegami M, Ervin MG. Single and repetitive maternal glucocorticoid exposures reduce fetal growth in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:880-5.

5. Uno H, Johnmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, *et al.* Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. *Dev Brain Res* 1998;53: 157-67.
6. French H, Hagan R, Evans S, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: Size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:114-21.
7. Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merril JD, Ballard PL, *et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:709-17.
8. Modi N, Lewis H, Al-Naqeb N, Ajayi-Obe M, Doré C, Rutherford M. The effects of repeated antenatal glucocorticoid therapy on the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 50:581-5.
9. Whitsett JA, Stahlman MT. Impact of Advances in Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology on Pulmonary Disease in Neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4):S67-S71.
10. Mathews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000; 47:291-300.
11. Esplin M, Fausett M, Smith S, *et al.*: Multiple courses of antenatal steroids are associated with a delay in long-term psychomotor development in children with birth weights # 1500 g. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:524.
12. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: Repeat courses. NIH Consensus development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98:144-50.
13. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee MJ, Macgregor S, Parilla BV, *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.
14. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, Lin HC, Lin CH, Chen JY. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: A multicenter clinical trial. *Pediatrics* 1997; 100(4). URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/4/e3>.
15. Holliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW: Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. [Medline]
16. Yeh TF, Lin YJ, Huang ChC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC. Early dexamethasone therapy in preterm infants: A follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101(5) URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7>.

17. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright HH, Shankaran S, *et al.* Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344:95-101.
18. Villa M, Pellicer A, Burgueros M, Quero J. Miocardiopatía hipertrófica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr* 1996; 44:393-4.
19. Cabañas F, Pellicer A, García-Alix A, Quero J, Stiris TA. The effect of dexamethasone therapy on cerebral and ocular blood flow velocity in premature infants studied by colour Doppler flow imaging. *Eur J Pediatr* 1997; 156:41-6.
20. Pellicer A, Galla F, Stiris TA, Quero J, Cabañas F. Cerebral haemodynamics in preterm infants after exposure to dexamethasone therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79:F123-F8.
21. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintzaub 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-F81.
22. Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorob G. Controlled trial of early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 2002; 109:985.
23. Holliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. [Medline]