

Corticoides Postnatal y Displasia Broncopulmonar: Beneficios *versus* riesgos

José Luis Tapia I.¹, Javier Kattan I.²

Resumen

En la última década se ha logrado un importante descenso en la mortalidad neonatal de prematuros de muy bajo peso, sin embargo, la displasia broncopulmonar (DBP) es la secuela crónica más frecuente en los sobrevivientes. En su patogénesis la inflamación cumple un rol clave, por lo que el uso de corticoides postnatales ha merecido importante investigación y se emplea con frecuencia creciente en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia publicada de los riesgos y beneficios de esta terapia a distinta edad postnatal. *Método:* La revisión comprendió artículos de los autores, Bases de Datos Pubmed y NICHD Cochrane Neonatal Home Page, desde 1972 en adelante. Para esto se seleccionaron artículos provenientes de la base de datos *Pubmed* de la *National Library of Medicine*. Principalmente estudios clínicos controlados y metanálisis, provenientes de revistas que aparecen en el *Index Medicus* y que son líderes en el tema. *Resultados:* Cuando su uso es precoz (< 72 horas de edad), por cada 10 pacientes tratados se previene un caso de DBP, pero con complicaciones agudas importantes como perforación intestinal, hipertensión arterial y cardiomiopatía hipertrófica. Su uso tardío facilita la extubación y disminuye el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas corregidas, pero se asocia a mal progreso ponderal e hipertensión arterial. Lo que más preocupa es el efecto de los corticoides sistémicos sobre el neurodesarrollo, en especial mayor riesgo de disfunción motora y parálisis cerebral. Se estima que por cada 30 pacientes tratados, resultará en 4 extra con parálisis cerebral. *Conclusión:* Dada la creciente evidencia de que los riesgos a largo plazo del empleo de corticoide postnatal superan a los beneficios a corto plazo, éste debiera restringirse a casos muy seleccionados, a dosis menores y por periodos de tratamiento más cortos que los habitualmente en uso.

(Palabras clave: Displasia broncopulmonar, corticoides, postnatal, inflamación, riesgos, beneficios, neurodesarrollo). Rev Chil Pediatr 74 (1); 70-80, 2003

Postnatal steroids and bronchopulmonar dysplasia: risks and benefits

In the last decade there has been an important decrease in the neonatal mortality of very low birth weight premature infants. However, bronchopulmonar dysplasia (BPD) is the most frequent chronic sequelae in survivors. Inflammation plays a key role in its pathogenesis and provides the reason why postnatal steroid administration has deserved an important role, not only in research but its increasing use in NICUs. The aim of this

1. Profesor adjunto de Pediatría. Jefe de Programa de Neonatología, Departamento de Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Instructor Asociado de Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.

article is to review the published evidence of the risks and benefits of steroid therapy in each postnatal age group. With early steroid use (< 72 hours after birth), for each 10 patients treated one case of BPD can be prevented, but at the cost of acute complications, such as, intestinal perforation, arterial hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. Its late use facilitates extubation and decreases oxygen requirements at 36 weeks (corrected age), but has been associated with growth failure and arterial hypertension. What is of more concern is the observed effect of systemic steroids in neurodevelopment, with a greater risk of developing motor dysfunction and cerebral palsy. It has been estimated that for 30 patients treated with steroids there will be 4 extra cases of cerebral palsy. In summary, there is growing evidence that the long term consequences of postnatal steroid administration outweigh the short term benefits. It therefore should be restricted to carefully selected cases, using lower doses and for shorter durations than currently employed.

(Key words: Bronchopulmonar dysplasia, steroids, postnatal, inflammation, risks, benefits, neurodevelopment). *Rev Chil Pediatr* 74 (1); 70-80, 2003

INTRODUCCIÓN

Los avances tecnológicos y la incorporación rutinaria de los ventiladores mecánicos en el manejo del recién nacido grave, en especial en el prematuro de muy bajo peso ha producido un importante descenso en la mortalidad neonatal^{1,2}. Sin embargo, la sobrevida en esta población de recién nacidos presenta un importante riesgo de secuelas, entre las que se han descrito secuelas pulmonares crónicas, denominada displasia broncopulmonar (DBP), o también mal llamada enfermedad pulmonar crónica. Esta es la secuela crónica más frecuente en los recién nacidos de muy bajo peso que sobreviven el período neonatal, con una prevalencia en este grupo estimada en alrededor de un 23%^{1,2}. Un desafío mayor de la neonatología moderna es lograr mejorar la sobrevida neonatal libre de secuelas crónicas, entre éstas la DBP. Aunque no se ha establecido con exactitud la patogénesis de la DBP, la administración de oxígeno, la ventilación mecánica y la inmadurez del desarrollo del sistema broncopulmonar serían los factores más importantes en su génesis³.

A medida que se ha estudiado la fisiopatología de la DBP se ha dado cada vez más importancia a la relación entre ésta e inflamación³; numerosos estudios histológicos y citoquímicos en los pulmones de niños con DBP revelan importantes cambios inflamatorios. Estudios realizados en aspirado traqueal de recién nacidos prematuros ventilados muestran desde los primeros días de vida un aumento en la actividad

inflamatoria broncoalveolar en el grupo que posteriormente desarrolla DBP, evidenciada por polimorfonucleares, mediadores de inflamación, albúmina y un desbalance en la relación elastasa/ α 1-inhibidor de la proteasa^{4,3}, desbalance que se ha asociado a destrucción del tejido conectivo y a cambios fibróticos. Además, se ha encontrado una elevada concentración de fibronectina que estimula el desarrollo de fibroblastos y eventualmente fibrosis. En recién nacidos con DBP establecida, también se observa un aumento de la actividad inflamatoria en aspirado traqueal^{3,4}.

La DBP se ha descrito también como una injuria pulmonar inflamatoria no bien resuelta. La reacción inflamatoria inicial puede ser provocada por muchas causas como déficit de surfactante, daño oxidativo por oxígeno, baro y volutrauma como resultado de ventilación mecánica, infecciones perinatales e inclusive factores prenatales^{4,5}.

Todos estos antecedentes llevaron a postular que el empleo de corticoides, potentes anti-inflamatorios, pudiera ser efectivo en prevenir o tratar recién nacidos con DBP. Los mecanismos por los cuales los corticoides podrían actuar son entre otros: reducción de células polimorfonucleares en el pulmón; reducción de la producción de elastasa, prostaglandinas, leucotrienos, factor de necrosis tumoral; disminución de la permeabilidad vascular y del edema pulmonar; aumento de la diuresis; de la actividad beta adrenérgica y broncodilatadora; estabilización de membranas celulares; reducción de fibronectina y fibrosis pulmonar; aumento de la concentración de retinol plasmático; y

facilitación del cierre ductal y de la síntesis de surfactante⁶.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es analizar los beneficios y riesgos del uso de corticoides, a distintas edades en el período postnatal, en especial los riesgos sobre el neurodesarrollo, intentando aclarar si se justifica su uso de rutina, a qué edad postnatal y en qué dosis.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los estudios pioneros datan de 1972, cuando se publica un estudio de Baden y cols, quienes en un estudio controlado administraron hidrocortisona (2 dosis de 15 mg/kg) a recién nacidos con síndrome de distress respiratorio, sin encontrar beneficios en su empleo⁷.

Los primeros estudios empleando corticoides en DBP fueron conducidos por Mammel y cols en 1983, y por Avery y cols en 1985^{8,9}. En el estudio de Mammel se administró corticoide (dexametasona 0,5 mg/kg día por 3 días y después 0,1 mg/kg día durante 1 a 4 meses) a niños con DBP severa, que requerían ventilación mecánica por más de 30 días, observándose una mejoría en los parámetros ventilatorios y posibilitando su extubación. En el estudio de Avery se administró corticoides (dosis inicial de dexametasona 0,5 mg/kg decreciente en 12 días y día por medio hasta 42 días) a niños entre las 2 y 6 semanas de edad, en ventilación mecánica y con cambios radiológicos crónicos, observándose una mejoría en la función pulmonar.

En 1990, se publica el estudio de Yeh y cols empleando dexametasona precoz (dosis inicial de 1 mg/kg en dosis decrecientes por 12 días) en las primeras 12 horas de vida a recién nacidos que requerían ventilación mecánica por "distress respiratorio", observando una mejoría en la función pulmonar y facilitando la extubación¹⁰.

Estudios de administración de corticoide precoz (primeras 96 horas)

El objetivo de estos estudios ha sido intentar prevenir la DBP en recién nacidos en riesgo de presentarla, fundamentalmente prematuros de muy bajo peso que requieren

ventilación mecánica. En la tabla 1 se presentan en orden cronológico de publicación los estudios controlados más relevantes. Como se puede observar, las dosis empleadas y la duración de tratamiento han sido muy variadas. Además, en todos estos estudios se empleó dexametasona, excepto en uno en que se empleó hidrocortisona¹¹.

Riesgos y beneficios con el uso de corticoide precoz

De acuerdo con la tabla 1, los efectos benéficos más importantes con el empleo de la terapia precoz son una disminución de la DBP a los 28 días de edad y de la oxígeno-dependencia a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Se calcula que deben tratarse 10 recién nacidos de muy bajo peso en riesgo de DBP, para prevenir 1 caso de DBP o de oxígeno-dependencia a las 36 semanas.

Otros efectos benéficos son un menor plazo de ventilación mecánica y un menor empleo de corticoide más tardíamente. También puede disminuir la incidencia de ductus arterioso. La mortalidad no se vio afectada. El uso de corticoide precoz se ha asociado a una serie de complicaciones agudas como hipertensión arterial, hiperglicemia, cardiomiopatía hipertrófica, hemorragia digestiva y perforación intestinal¹². Además la ganancia de peso es menor y puede aumentar el riesgo de retinopatía. El crecimiento craneano también puede ser menor (tabla 1).

Estudios de administración de corticoide moderadamente precoz (primeros 7 a 14 días)

El objetivo de estos estudios ha sido atenuar la evolución hacia una DBP o enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos de muy bajo, pero aún dependientes de ventilación mecánica a esa edad. En la tabla 2 se presentan en orden cronológico de publicación los estudios controlados más relevantes. En todos éstos se empleó dexametasona en dosis similares, pero la extensión de las terapias tuvo gran variación.

Riesgos y beneficios con el uso de corticoide moderadamente precoz

La terapia moderadamente precoz disminuye la incidencia de la DBP a los 28 días de edad y de la oxígeno-dependencia a las 36 semanas de edad gestacional corregida

Tabla 1. Corticoides y DBP. Administración precoz

Autores	Droga, dosis y días (d) de terapia	Grupo	n	Criterio ingreso por PN o EG	Principales resultados benéficos	Principales resultados adversos agudos
Yeh et al 1990 [10]	Dex 1 mg/kg/día Dosis decrecientes en 12 d	PL DEX	29 28	< 2 000 g	< ventilación mecánica	> hiperglicemia > hipertensión < crecimiento
Sanders et al 1994[27]	Dex 1 mg/kg/día x 1 d	PL DEX	21 19	< 30 sem	< soporte ventilatorio en 4º día < días hospitalización	> hipertensión
Suske et al 1996[28]	Dex 0,5 mg/kg/día x 5 d	PL DEX	12 14	24-34 sem	< ventilación mecánica < tiempo O ₂	> retinopatía
Shinwell et al 1996[29]	Dex 0,5 mg/kg/día x 3 d	PL DEX	116 132	500- 2 000 g		> hemorragia digestiva > hipertensión > hipoglicemia
Rastogi et al 1996[30]	Dex 0,5 mg/kg/día Dosis decrecientes en 12 d	PL DEX	34 36	700- 1 500 g	> extubación día 14º < DBP 28 días 36 sem	> hipertensión < progreso ponderal
Yeh et al 1997[31]	Dex 0,5 mg/kg/día por 7d Luego dosis decrecientes para completar 28 d	PL DEX	130 132	< 2 000 g	< DBP a los 28 días y 36 sem	> sepsis > hipertensión > hiperglicemia > hiperparatiroidismo < crecimiento
Tapia et al 1998[32]	Dex 0,5 mg/kg/día Dosis decrecientes en 12 d	PL DEX	54 55	700- 1 600 g	< DBP 36 sem	Sin diferencias con grupo control
Mukhopadhyay et al 1998[33]	Dex 1 mg/kg/día x 3 d	PL DEX	10 10	< 2 000 g	< ventilación mecánica	
Wang et al 1997[34]	Dex 0,5 mg/kg/d Dosis decrecientes en 21 d	PL DEX	29 34	1 000- 1 999 g	Mejora función pulmonar	
Garland et al 1999[35]	Dex 0,4 mg/kg/día Dosis decrecientes en 3 d	PL DEX	123 118	500- 1 500 g	< DBP a las 36 sem < días O ₂ < liqadura ductus art < HIV	> perforación intestinal > hipoglicemia > hipertensión
Lin et al 1999[36]	Dex 0,5 mg/kg/día por 7 d, dosis decrecientes en 21 d	PL DEX	20 20	500- 1 999 g	< DBP a los 28 días	> hipertensión > hiperglicemia
Stark et al 1999[21]	Dex 0,15 mg/kg/día por 3 días y en dosis decrecientes x 7d	PL DEX	109 111	501- 1 000	< O ₂ a los 28 días	> hipertensión > hiperglicemia > perforación intestinal < progreso ponderal < circunferencia cráneo a 36 sem

DEX: dexametasona, PL: placebo, BUD: budesonide

Continuación Tabla 1

Autores	Droga, dosis y días (d) de terapia	Grupo	n	Criterio ingreso por PN o EG	Principales resultados benéficos	Principales resultados adversos agudos
Watterberg et al 1999[11]	Hidrocortisona 1 mg/kg/día xPL 3 días y 0,5 mg/kg/día x 6 dHC		20 20	< 1 000 g	< DBP a las 36 sem, < O ₂ al alta < ventilación mecánica < empleo tardío de dexametasona	
Halliday et al 2000[37]	Dex precoz 0,5 mg/kg/día, dosis decrecientes en 12 d, comparado con dex tardío (> 15 d) y budesonide inhalado	DEX precoz DEX tardío BUD	Total = 570	< 30 sem	< DBP 36 sem < días O ₂ < ductus art	> hipertensión > hiperglicemia
Vermont Oxford Network 2001[38]	Dex 0,5 mg/kg/día, dosis decrecientes en 12 d	PL DEX	269 273	500- 1 000 g	< ductus art < empleo tardío de dexametasona	> hiperglicemia > hipertensión tendencia a: > hemorragia o perforación intestinal tendencia a > leucomalacia periventricular

DEX: dexametasona, PL: placebo, BUD: budesonide

y se logra una extubación más precoz. También disminuye el empleo de corticoide más tardíamente. La mortalidad no se ve afectada (tabla 2).

Como efectos adversos, el uso de corticoide moderadamente precoz se ha asociado a hipertensión arterial, hiperglicemia, hemorragia digestiva, e infección (tabla 2).

Estudios de administración de corticoide tardío (> 3 semanas)

El objetivo de estos estudios ha sido disminuir la severidad de la DBP ya establecida, en especial lograr la extubación en recién nacidos de muy bajo peso aún dependientes de ventilación mecánica a esa edad. En la tabla 3 se presentan en orden cronológico de publicación los estudios controlados más relevantes.

En todos estos estudios se empleó dexametasona, excepto en uno, en que se combinó dexametasona con hidrocloridato de dexametasona.

a los 0,5 mg/kg/día a 1 mg/kg/día, pero por plazos variables hasta por 42 días.

Riesgos y beneficios con el uso de corticoide tardío

La terapia tardía mejora la función pulmonar, facilita la extubación y disminuye los requerimientos de oxígeno y de oxígeno-dependencia a las 36 semanas de edad gestacional corregida. La mortalidad no se ve afectada (tabla 3).

El uso de corticoide tardío se ha asociado a hipertensión arterial y a mal progreso ponderal (tabla 3).

Estudios con corticoide inhalado

También se ha estudiado la administración de corticoides inhalados en recién nacidos con riesgo de DBP o con DBP establecida aunque los estudios son menos numerosos que con corticoide sistémico. De estos se puede concluir que, en relación al corticoide sistémico, su efectividad en DBP

Tabla 2. Corticoides y DBP. Administración moderadamente precoz

Autores	Droga, dosis y días (d) de terapia	Grupo	n	Criterio ingreso por PN o EG	Principales resultados benéficos agudos	Principales resultados adversos
Cummings et al 1998[39]	Edad 14 d Dex 0,5 mg/kg/día por 18 ó 42 d vs placebo	PL DEX	11 12 (18 d) 13 (42 d)	< 1 251 g	< ventilación mecánica	
Brozanski et al 1995[40]	Edad 7 d Dex 0,5 mg/kg/día por 3 d y repite c/10 si aún en vent mec	PL DEX	39 39	< 1 501 g	< DBP a 36 sem < días O ₂	> hiperglicemia
Durand et al 1995[41]	Edad 7-14 d Dex 0,5 mg/kg/día Dosis decreciente en 7 d	PL DEX	20 23	600- 1 500 g	< vent mec < DBP 36 sem	> hipertensión > hiperglicemia
Kari et al 1993 [42]	Edad 10 días 0,5 mg/kg/día x 7 días	PL DEX	24 17	< 1 501 g	< días O ₂ en RN femeni- nostratados	< cortisol y res- puesta ACTH
Kovacs et al 1998[13]	Edad 7 días Dex 0,5 mg/kg/día x 3 d, luego budesonide nebulizado por 18 d	PL DEX+ B	30 30	< 1 501 g	Mejor fun- ción pulmonar, no mantenida con budesonide	> glucosuria
Papile et al 1998[18]	Edad 14 d Dex 0,5 mg/kg/día Dosis decreciente en 14 d otro grupo igual terapia a 28 d	PL DEX	189 182	500- 1 500 g		> sepsis > hiperglicemia > hipertensión < incremento ponderal < crecimiento craneano
Romagnoli et al 1999[43]	Edad 10 d Dex 0,5/mg/kg/día dosis decrecientes en 15 d	PL DEX	15 15	≤ 1 250 g	< DBP 28 días y 36 sem	> hipertensión > hiperglicemia < incremento ponderal hipertrofia cardíaca

DEX: dexametasona. PL: placebo. BUD: budesonide

es menor y se demora más en actuar, aunque parecieran tener menos efectos adversos agudos^{13,14}.

Estudios de seguimiento

Sin duda, los efectos adversos más preocupantes con el empleo de corticoide postnatal tienen relación al neurodesarrollo en el seguimiento a largo plazo¹⁵⁻²². Estos efectos tendrían relación con el hecho que el recién nacido, especialmente el prematu-

ro, tiene su sistema nervioso central aún en desarrollo.

En estudios sistemáticos controlados, los resultados a largo plazo demuestran un mayor riesgo de disfunción motora en el grupo tratado con corticoide postnatal, con un riesgo de evento de 11,9% (95% IC 4,6-19,2) a favor de grupo no tratado. El riesgo relativo de alteración en el neurodesarrollo con corticoide postnatal se calcula en 1,34 (95% IC 1,09-1,64) en relación a los controles. El riesgo relativo mayor de desarrollar una pa-

Tabla 3. Corticoides y DBP. Administración Tardía

Autores	Droga, dosis y días (d) de terapia	Grupo	n	Criterio ingreso por PN o EG	Principales resultados benéficos	Principales resultados adversos agudos
Avery et al 1985[9]	Edad > 14 d Dex 0,5mg/kg/día. Dosis decrecientes en 42 d	PL DEX	8 8	< 1 500 g	< ventilación mecánica Mejor función pulmonar	
Harkavy et al 1989[44]	Edad 30 d Dex 0,5mg/kg/día x ≥ 14d	PL DEX	12 9	Pretérmino		> hiperglicemia < incremento ponderal
Kazzi et al 1990[45]	Edad 21-28 d Dex 0,5mg/kg/día. Dosis decrecientes en 7d + hidrocortisona 8 mg/kg/día dosis decrecientes en 10 d	PL DEX- HC	11 12	< 1 500 g	< días O ₂ < ventilación mecánica	
Collaborative Dex Trial 1991[16]	Edad 21 d Dex 0,6 mg/kg/día 7 d + 9 d opcional	PL DEX	142 143	Pretérmino	< ventilación mecánica	
Ohlsson et al 1992[46]	Edad 21-35 d Dex 1 mg/kg/día. Dosis decrecientes en 12 d	PL DEX	13 12	< 1 500 g	Facilita extubación	
Vincer et al 1998[19]	Edad 28 d Dex 0,5 mg/kg/día. Dosis decrecientes en 6 d	PL DEX	9 11	< 1 500 g		
Kothadia et al 1999[47]	Edad 15-25 d Dex 0,5mg/kg/día. Dosis decrecientes en 42 d	PL DEX	61 57	< 1 501 g	< días O ₂ < ventilación mecánica	

DEX: dexametasona. PL: placebo

rálisis cerebral en los sobrevivientes tratados con corticoide postnatal se calcula en 2,02 (95% IC 1,51-2,71), y en los estudios con menos de un 30% de contaminación (corticoide administrado posteriormente a grupo control) este riesgo mayor aumenta a un 2,89 (95% IC 1,96-4,27)²³.

De estos datos se puede desprender que por cada 30 recién nacidos que reciben corticoide postnatal, resultará en 4 extra con parálisis cerebral y en 3 extra con algún daño en el neurodesarrollo.

Estos datos son además concordantes con estudios en animales en que se ha comprobado un efecto negativo en la administración de corticoide en distintos órganos como el cerebro, afectando su crecimiento, contenido de DNA, retardo en ramificación

dendrítica y formación de células gliales^{22,24}. Puede resultar de interés, que en algunos estudios *in vitro* se observa un mayor daño neuronal al emplear dexametasona (con su preservante sulfito) en relación a la betametasona²⁵. Además, en estudios animales se ha observado un menor desarrollo pulmonar²⁶.

Empleo clínico actual

El empleo de corticoide postnatal como terapia de la DBP se ha generalizado. En redes neonatales norteamericanas se estima que entre un 19% y un 25% de los menores de 1 500 al nacer lo recibe en la actualidad¹, mientras que en una red neonatal sudamericana se estima que esto ocurre en el 9% de ellos (comunicación personal gru-

po colaborativo NEOCOSUR). El esquema de tratamiento más común es comenzar con 0,5 mg/kg/día en dosis decrecientes por 7 a 12 días.

Los resultados de los estudios iniciales y especialmente la evidente respuesta clínica favorable en la mayoría de los casos han favorecido su uso. Resulta evidente que no se han ponderado bien los riesgos a largo plazo de esta terapia ya analizados, aunque estos han sido de conocimiento más reciente.

En Febrero del 2002, la Academia Americana de Pediatría en conjunto con la Sociedad Canadiense de Pediatría publicaron una declaración bastante contundente en contra del uso indiscriminado de corticoide postnatal²³.

Recomendaciones actuales

Es nuestra opinión, los riesgos a largo plazo del corticoide postnatal superan a los beneficios a corto plazo. En la tabla 4 se muestran los riesgos potenciales a que se expone un recién nacido con terapia corticoidal.

Dada las complicaciones graves secundarias al uso precoz de corticoides sistémicos, como perforación intestinal, no se debiera administrar durante los primeros días de vida.

Por otra parte, las dosis empleadas en la mayoría de los estudios descritos son 10 a 15 veces mayores a las estimadas fisiológicamente. Dada la evidencia que los corticoides pueden ser efectivos a dosis menores que las tradicionalmente recomendadas, es decir a 0,2 mg/kg/día y en dosis decreciente²¹, debiéramos emplear estas últimas.

Con estos antecedentes nuestra recomendación es que el empleo de corticoide postnatal debiera restringirse a casos muy seleccionados. En nuestra unidad las indicaciones y esquema actuales que hemos propuesto son: 1) en niños con DBP y requerimientos máximos de oxígeno y ventilación mecánica hemos estado empleando un esquema de 0,2 mg/kg/día por 2-3 días y 0,1 mg/kg/día por 2-3 días; 2) si lo que se pretende es lograr la extubación del niño cuando ésta no ha sido exitosa, 3 dosis de 0,2 mg/kg espaciadas c/12 horas. Hemos

Tabla 4. Riesgos potenciales de administración de corticoides en recién nacidos

Cardiovasculares	Hipertensión arterial Miocardiopatía hipertrófica
Pulmonares	Disminución de multiplicación celular
Metabólicos	Hiperglicemia Proteolisis Disminución del crecimiento
Endocrinos	Supresión adrenal
Renales	Calciuria Nefrocalcinosis
Gastrointestinales	Perforación gástrica Hemorragia digestiva
Hematoinmunológicos	Leucocitosis, neutrofilia Trombocitosis Inmunodepresión Infecciones
Sistema Nervioso Central	Disminución crecimiento craneano Empeora pronóstico neurológico Alteración neuromotora Parálisis cerebral
Ocular	Aumento de retinopatía
Osteomuscular	Osteopenia Miopatía

estado administrando tanto dexametasona como betametasona.

La realización de nuevos estudios controlados se podría justificar solamente para medir efectividad a dosis menores (tal vez hasta de 0,05 mg/kg/día, de acuerdo a estimación fisiológica) o bien con preparados corticoidales distintos a la dexametasona. Además, la medida de análisis primario debería ser la sobrevida sin alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo.

Otra línea de investigación interesante es la relación entre niveles bajos de cortisol plasmático durante los primeros días de vida y el mayor riesgo de DBP en recién nacidos de muy bajo peso¹¹. Este grupo puede presentar una inmadurez en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal con cortisol plasmático disminuido, o respuesta insuficiente a ACTH, ante una situación de estrés. Esta respuesta inadecuada podría aumentar la vulnerabilidad a la injuria inflamatoria. Evaluando esta hipótesis, Watterberg y cols demostraron en un estudio piloto controlado que el uso precoz de hidrocortisona aumenta la probabilidad de sobrevida sin DBP, en especial en prematuros con corioamnionitis^{5,11}, actualmente en un estudio controlado multicéntrico esta autora está evaluando el uso de hidrocortisona precoz en prematuros en riesgo de DBP.

CONCLUSIONES

Los efectos del empleo de corticoides postnatal en recién nacidos en riesgo o con DBP son; mejoría de la función pulmonar, disminución de la duración de ventilación mecánica y de la oxigenoterapia, disminución del riesgo de desarrollar una DBP tanto a los 28 días como las 36 semanas de edad postconcepcional. No se ve afectada la mortalidad y se asocia a una serie de complicaciones agudas y crónicas, siendo la más preocupante su influencia negativa en el desarrollo neurológico.

En vista de lo anterior, el empleo de corticoides postnatal en recién nacidos en riesgo o con DBP, no se justificaría de rutina. Sólo se justifica su administración excepcionalmente, en pacientes con requerimientos máximos de oxígeno y soporte ventilatorio, en dosis bajas y por períodos de tratamiento cortos.

REFERENCIAS

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107: E1.
2. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol* 2002; 22: 2-7.
3. Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-9.
4. Pierce MR, Bancalari E: The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 371-8.
5. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S: Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996; 97: 210-5.
6. Bancalari E: Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 31-7.
7. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Jr, Stern L: A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972; 50: 526-34.
8. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR: Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983; 1: 1356-8.
9. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS: Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 106-11.
10. Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS: Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double-blind, controlled study. *J Pediatr* 1990; 117: 273-82.
11. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM: Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 1258-63.
12. Riede FT, Schulze E, Vogt L, Schramm D: Irreversible cardiac changes after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 363-4.
13. Kovacs L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A: Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 792-8.
14. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW: A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and

- late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001; 107: 232-40.
15. *Barrington KJ*: The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 2001; 1: 1.
16. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. Collaborative Dexamethasone Trial Group. *Pediatrics* 1991; 88: 421-7.
17. *Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al*: Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998; 101: 7.
18. *Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, et al*: A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1112-8.
19. *Vincer MA AC*: Double blind controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants (VLBW < 1500 grams) who ventilator dependent at 4 weeks of age (abstract). *Pediatr Res.* 1998; 43: 201.
20. *O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, 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.
21. *Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al*: Adverse effects of early dexamethasone 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.
22. *Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al*: Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 107: 217-21.
23. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-8.
24. *Howard E*: Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol* 1968; 22: 191-208.
25. *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.
26. *Massaro GD, Massaro D*: Retinoic acid treatment partially rescues failed septation in rats and in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: L955-60.
27. *Sanders RJ, Cox C, Phelps DL, Sinkin RA*: Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994; 36: 122-8.
28. *Suske G, Oestreich K, Varnholt V, Lasch P, Kachel W*: Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatr* 1996; 85: 713-8.
29. *Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, et al*: Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74: F33-7.
30. *Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes RS*: A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996; 98: 204-10.
31. *Yeh, TF, Lin YJ, Hsieh WS, et al*: 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: 3.
32. *Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J, et al*: The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 48-52.
33. *Mukhopadhyay K, Kumar P, Narang A*: Role of early postnatal dexamethasone in respiratory distress syndrome. *Indian Pediatr* 1998; 35: 117-22.
34. *Wang JY, Yeh TF, Lin YJ, Chen WY, Lin CH*: Early postnatal dexamethasone therapy may lessen lung inflammation in premature infants with respiratory distress syndrome on mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 193-7.
35. *Garland JS, Alex CP, Pauly TH, et al*: A three-day course of dexamethasone therapy to prevent chronic lung disease in ventilated neonates: a randomized trial. *Pediatrics* 1999; 104: 91-9.
36. *Lin YJ, Yeh TF, Hsieh WS, Chi YC, Lin HC, Lin CH*: Prevention of chronic lung disease in preterm infants by early postnatal dexamethasone therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 21-6.
37. *Halliday HL, Ehrenkranz RA*: Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2.
38. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics* 2001; 108: 741-8.
39. *Cummings JJ, D'Eugenio 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.
40. *Brozanski BS, Jones JG, Gilmour CH, 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.
41. Durand M, Sardesai S, McEvoy C: Effects 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.
42. Kari MA, Heinonen K, Ikonen RS, Koivisto M, Raivio KO: Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993; 68: 566-9.
43. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G: Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med* 1999; 25: 717-21.
44. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ: Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1989; 115: 979-83.
45. Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL: Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics* 1990; 86: 722-7.
46. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT: Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low- birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1992; 81: 751-6.
47. Kothadia JM, O'Shea TM, Roberts D, Auringer ST, Weaver RG, 3rd and Dillard RG: 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. *Pediatrics* 1999; 104: 22-7.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que a partir del mes de julio del 2001 los becados de pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$37.800 previa acreditación de su condición.