

3er Congreso Argentino de Neonatología

Temas Frecuentes en Neonatología. Parte I

Uso de Corticoides Posnatales en Neonatología



Martin Valdés
martinvaldes06@hotmail.com

Uso de corticoides postnatales en neonatología

- Mecanismo de acción
- Usos habituales en neonatología
 - Uso de corticoides en DBP
 - Hipotensión Refractaria
 - Fallo de extubacion

Historia

Entre 1990 y 1995 El uso de dexametasona se incrementó de 43% a un 84% en pacientes prematuros

- indicando un **uso rutinario** de los esteroides
- Luego surgieron los interrogantes de las **consecuencias a largo plazo** en el **neurodesarrollo** asociadas al uso de corticoides

Grier D, Halliday L. Management of Bronchopulmonary dysplasia in infants, guidelines for corticosteroid use. Drugs 2005

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 postnatal

Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002

Introducción

- Registrando un PATRON PENDULAR
- Con un Gran entusiasmo inicial y exceso de su uso _ Seguido de aversión y miedo por complicaciones a largo plazo

En la actualidad

- La decisión de iniciar tratamiento con esteroides sigue siendo muy analizada.
- Con diversidad de protocolos entre las distintas instituciones

Uso de Corticoides Posnatales en UTIN

Hospitales Públicos

.Hospital Publico Materno Infantil Salta

.Maternidad Sarda .CABA

.Htal Divina Misericordia . Córdoba

.Hospital Paroissien Pcia Bsas

.
.

Sanatorios Privados

- Sanatorio Cemic. CABA
- Sanatorio Trinidad. CABA
- Hospital Italiano. CABA
- Clínica y Maternidad Suizo Arg,
- Sanatorio Finoquieta .CABA
- Clínica Pasteur .Neuquén
- Htal San Juan de Dios . Pcias Bs As

Uso de corticoides postnatales EV en Recién Nacidos en su Unidad en la Práctica clínica

- **1 A .En su Unidad utiliza corticoides sistémicos en pacientes prematuros en ARM con altos parámetros --para facilitar su destete/ necesidad de oxígeno?**
- a. Siempre
- b. Frecuentemente
- c. **En selectos pacientes**
- d. Rara vez
- e. Nunca

**C: 8/11 (73%)
B: 1/11 (9%)
E: 2/11 (18%)**

- **1B. Lo inicia en RNPT hasta que Edad Gestacional al nacer**
- **A .< o = de 28 semanas EG**
- B. < o = de 32 semanas EG
- C < 0 = 36 semanas de EG

**A : 6/9 (66,6%)
B: 3/9 (33,3%)**

- **2 Que esteroide EV utiliza ¿**
- a. Dexametasona
- b. Hidrocortisona

A: 11/11 (100%)

Encuesta. Hoja 2

- **3 A partir de qué edad inicia el esquema terapéutico en pacientes prematuros en ARM con altas parámetros y altas concentraciones de oxígeno, en relación a su DBP?.**

- a. Primeras 96 hs de vida
- b. A partir de la segunda semana de vida
- c. A partir de la 3er semana de vida
- d. Después del mes de vida

B : 4/11 :(36 %)
C: 3/11: (28%)
D: 4/11: (36%)

- **4 Que esquema de corticoides utiliza, para pacientes prematuros en relación a DBP?**

- -Cuantos días completos de tratamiento?-----7.10 días--
- -Dosis inicial ¿menor a 0,2 mg k día.....

3 días: 4/11 : (36%)
3-5: 1/11 : (9%)
7-10: 6/11 (55%)

> 0 igual :0,2 mg/k/dosis: 4/11 (36
<0,2mg/K/dosis 6/11: (64%)

- **5. En su unidad utilizan algún protocolo para selección de pacientes y esquema de tto**

- a. Si
- b. no

A: 5/11 (45%)
B: 6/11 (55%)

- **6. Utiliza hidrocortisona para el tratamiento de la hipotensión refractaria en RNT o ENPT?**

- a . Si , según Protocolo del servicio
- b. Siempre
- c. Frecuentemente
- d. Rara vez
- e. Nunca

A : 4/11: (36%)

C : 1/11: (9%)

D: 6/11 (55%)

- **7 . En pacientes con antecedentes de UN fallo de extubación por obstrucción de vía aérea alta, con reingreso a ARM por dicha causa ,**

- **Utiliza corticoides EV en forma programada en pacientes previo a su entubación?.**

- a. Si. Según protocolo del servicio
- b. Siempre
- c. Frecuentemente
- d. Rara vez
- e. nunca

A . .1/11 (9%)

C . 5/11(45%)

E . 1/11 (9%)

F .4/11 (37%)

- **F. Espera otro fallo de extubación por igual motivo para utilizarlos**

Mecanismo de Acción

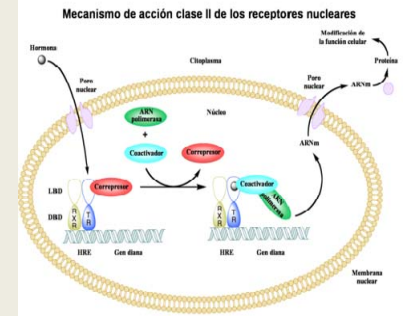
1. Con efectos rápidos

Cambios en la estructura básica del anillo de esterol y alteración de las características físicas de la membrana celular

2. Con Cambios en la expresión genómica

Los corticoides se acoplan con un receptor de membrana citoplasmática específico y entran a las células blanco

- Este complejo receptor-corticoide es transferido al núcleo donde se une a la cromatina y aumenta o inhibe la regulación de genes que son inducidos específicamente por corticoides, modulando la síntesis de proteínas
- Inhibe la fosfolipasa A2, Modula la liberación de ácido araquidónico, bloqueando la producción de ciclooxigenasa y lipoxigenasa
- Disminuyendo así la síntesis de sustancias proinflamatorias



Efectos Adversos

- En el corto plazo

- Hiperglucemia
- Elevar la presión arterial
- Sangrados digestivos
- Perforación intestinal
- Miocardiopatía hipertrofica
- Alteración del eje hipotalámico ' hipofisario

- En el largo plazo

- Desaceleración del crecimiento
- Alteración del neurodesarrollo

Efectos Beneficiosos

_Mejoría de la función pulmonar

- Con una reducción de la necesidad de requerimientos ventilatorios
- Con una Reducción de la necesidad de oxígeno

_Mejora la presión arterial

_Potente Antiinflamatorio

Uso de corticoides postnatales en RN Prematuros

- Numerosos estudios clínicos han evaluado los efectos de los corticoides en pacientes prematuros que se encuentran en riesgo de desarrollar DBP

Se han utilizado distintos regímenes de esteroides

- a) Tratamiento temprano, que se administra en las primeras 96 horas de vida
- b) Tratamiento moderadamente temprano, entre los siete y 14 días de vida
- c) Tratamiento tardío, administrado después de la tercera semana de vida, usualmente en pacientes bajo ventilación mecánica.

Esteroides en Neonatología: entusiasmo, uso, abuso y desuso . ¿Dónde está el justo medio?

Cuadro 1. Efecto del uso posnatal de esteroides.
Razón de momios e intervalos de confianza de variables seleccionadas para el análisis

Variables	Tratamiento temprano	Tratamiento moderadamente temprano	Tratamiento tardío
Efectos a corto plazo en el neonato			
Falla extubación (<7 días)	0.76 (0.66–0.88)*	0.62 (0.46–0.84)*	0.69 (0.58–0.82)*
Enfermedad pulmonar crónica	0.69 (0.60–0.80)*	0.62 (0.47–0.82)*	0.76 (0.58–1.0)
Mortalidad	1.02 (0.90–1.17)	0.66 (0.40–1.09)	1.03 (0.71–1.50)
Egreso con oxígeno	0.75 (0.53–1.07)	0.67 (0.12–3.71)	0.66 (0.47–0.92)*
Efectos a largo plazo en el neonato			
Parálisis cerebral	1.69 (1.20–2.38)*	0.83 (0.39–1.74)	1.20 (0.77–1.85)
Parálisis cerebral o muerte	1.16 (1.00–1.34)*	0.83 (0.55–1.23)	1.05 (0.82–1.34)

*Es significativo desde el punto de vista estadístico

Tomado de referencias 28-30

. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. Doyle LW. Pediatrics 2006; DART

- Prematuros con dependencia de ARM , menores de 28 semanas de edad gestacional
- Dependencia de ARM después de la primera semana de vida
- **Se analizaron 69 pacientes** con una edad media de 23 días,
- En forma aleatoria **se les administró dexametasona (10 días) vs con placebo.**

Resultados extubación en los 10 días de tratamiento

- en **60%** de los pacientes, en comparación con **12%** del grupo control (RR 11.2; IC 95%: 3.2-39).
- Los parámetros ventilatorios y los requerimientos de oxígeno también mejoraron de forma significativa
- en ningún caso hubo perforación gastrointestinal ni otros efectos significativos a corto plazo.

- **El pequeño trabajo aleatorizado y controlado de Doyle** mostró mejoras pulmonares con una dosis inicial de **0,15 mg/kg día** de dexametasona, disminuida en 10 días (**0,9 mg/kg** de dosis acumulativa)

Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. Doyle LW. Pediatrics. 2005 Mar .

Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. . Doyle Pediatr. 2014

- En este el análisis Doyle muestra una manera razonable de pensar sobre este problema. Ellos analizaron el riesgo de muerte o parálisis cerebral basados en la línea basal de **riesgos de DBP** . Si el niño estaba en alto riesgo de desarrollar DBP (por ejemplo dependiente altos parámetros respirador 1 .3 semanas de vida, sin mejorar y con factores de riesgo para DBP
- **Métodos** Metanálisis. 14 ensayos controlados aleatorios .2005
- 20 ensayos controlados aleatorio 2014
- **Resultados.** Con riesgos para la DBP por debajo del 35%, el tratamiento con corticosteroides incrementa significativamente el riesgo de muerte o PC, mientras que con mayores riesgos para la DBP superior a 65%, se redujo la posibilidad de muerte o parálisis cerebral
- **Conclusión :** El efecto de los corticosteroides postnatales sobre el resultado combinado de muerte o PC varía en función del **nivel de riesgo de DBP**

Hidroclortisona en DBP

- **Evidence-based neonatal pharmacotherapy: postnatal corticosteroids.**

Watterberg K. Clin Perinatol. 2012

El uso de la **hidroclortisona** podría ser una alternativa a la dexamentasona en la prevención de la DBP

Evaluó el uso de hidroclortisona para la profilaxis de la insuficiencia suprarrenal temprana, con el objetivo de prevenir la DBP.

El estudio se llevó a cabo en recién nacidos prematuros peso <1.000 g con ventilación mecánica, aleatorizados en dos grupos, con y sin hidroclortisona.

El estudio tuvo que ser cancelado debido al aumento en los casos de perforación intestinal

Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial.

Baud O. Lancet. 2016 Apr

- Bajas dosis de hidrocortisona podrían prevenir los efectos perjudiciales de la inflamación en el pulmón en desarrollo.
- **objetivo** : evaluar si las dosis bajas de hidrocortisona mejoró la supervivencia sin displasia broncopulmonar en bebés extremadamente prematuros.

Método

- Randomizado, realizado en 21 unidades francesas, RN antes de las 28 semanas de gestación
- **Intervención** durante los primeros 10 días de vida .reciben hidrocortisona 1 mg / kg por día dividido en dos dosis al día durante 7 días, seguido de una dosis de 0 · 5 mg / kg por día durante 3 días intravenosa VS placebo
- **Outcome** la supervivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Efecto de bajas dosis de hidrocortisona temprana en la supervivencia sin displasia broncopulmonar en bebés extremadamente prematuros (PREMILOC) : un estudio doble ciego , multicéntrico , aleatorizado y controlado con placebo

Resultado

Se seleccionaron 1072 recién nacidos , 2008 y 2014, 523 fueron asignados. **255 infantes de hidrocortisona y 266 en el grupo placebo** . De los 255 recién nacidos asignados a la hidrocortisona, 153 (**60%**) sobrevivieron sin displasia broncopulmonar, en comparación con 136 (**51%**) (odds ratio [OR] a para la edad gestacional **de 1,48 IC 95 % 1,02-2,16, p = 0,04**).

El número de pacientes necesario a tratar para obtener una supervivencia libre de displasia broncopulmonar fue de 12 (IC del 95%: 6-200).

Una tasa más alta de sepsis sólo en los RN de 24-25 semanas que fueron tratados con hidrocortisona [40%] frente [23%] de placebo 1,87; IC del 95%: 1,09-3,21, p = 0,02).

Otros eventos adversos potenciales, incluyendo perforación gastrointestinal, no difirieron significativamente entre los grupos.

Interpretación

En los recién nacidos extremadamente prematuros , **la tasa de supervivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional corregida se incrementó significativamente** por dosis bajas de hidrocortisona profiláctico

Esta estrategia, basada en un fundamento fisiológico , podría conducir a mejoras sustanciales en el manejo de los recién nacidos prematuros en relación a la DBP

Corticoides Inhalados

- La vía inhalatoria, parecía ser prometedora debido a dos ventajas:
- la acción directa del fármaco en el sitio de la inflamación
- Menos absorción sistémica.

Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev. **2012** May

- La administración de corticosteroides inhalados puede producir efectos beneficiosos sobre el sistema pulmonar con un menor riesgo de efectos secundarios sistémicos indeseables.
- **Conclusiones de los autores**
- No hay pruebas de los ensayos examinados de que la administración temprana (en las dos primeras semanas de vida) de los esteroides inhalados a los recién nacidos prematuros ventilados fue eficaz en la reducción de la incidencia de EPC
- **. En la actualidad, el uso de esteroides inhalados en esta población no puede ser recomendado**

NEUROSIS. Neonatal European Study of inhaled Steroid Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. Dirk Bassler. nejm.org .2015 .ctober

- **Poblacion** 863 niños (edad gestacional de 23 a 28) a temprana (dentro de las 24 horas después del nacimiento).
- **Intervención** : budesonide inhalada VS placebo
- **Outcome primario:** muerte o displasia broncopulmonar
- **RESULTADOS**
- La incidencia de displasia broncopulmonar fue del **27,8%** en el grupo de budesonide versus **38,0%** en el grupo placebo (riesgo relativo, según la edad gestacional, 0,74; IC del 95%, 0,60 a 0,91; p = 0,004)
- la muerte se produjo en el **16,9%** con budesonide y el **13,6%** de los pacientes con placebo, (riesgo relativo 1,24; IC del 95%, 0,91 a 1.69; p = 0,17).

Conclusiones

- La incidencia de DBP fue menor entre los que recibieron budesonide inhalada temprana que en los que recibieron placebo,
- Es probable que La ventaja se haya ganado a expensas de una mayor mortalidad.

Neonatal Hypotension, the Role of Hydrocortisone and Other Pharmacological Agents in its Management

Soham D , J Pediatr Child Care.2016, March

- La hipotensión arterial es una patología frecuente en la terapia neonatal
- Distintos trabajos describen el uso la hidrocortisona en el tratamiento de la hipotensión arterial , dependiendo de cual sea su causa que la origina
- **Los mecanismos de la hidrocortisona**
 - 1. Regulación de los receptores adrenérgicos
 - 2. Desensibilización gradual del sistema cardiovascular a los efectos de las catecolaminas
 - 3. Una insuficiencia suprarrenal relativa o absoluta puede contribuir a la hipotensión, que es resistente al tratamiento vasopresor.

Hidroclortisona para el tratamiento de hipotensión refractaria: ensayo clínico

Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. .G. Salas An Pediatr (Barc). 2014

- . E valuar la eficacia de la hidroclortisona (HC) para la reducción del soporte inotrópico en RNT con hipotensión arterial refractaria.
- . Diseño: ~ prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo
- . Intervención: HC: 2,5 mg/kg c/12 h, por 48 h por vía intravenosa (IV) (grupo intervención [GI]); placebo: solución fisiológica 1,25 ml/kg/dosis IV (grupo placebo [GP]).
- Resultados: **50** RNT con hipotensión refractaria
- **La reducción del soporte inotrópico a las 48h en el GI se alcanzó en el 60% de los pacientes vs. el 24% en el GP** ($p = 0,009$, RR = 2,5, IC del 95%, 1,16 a 5,38)
- . Se observó una asociación significativa entre la administración de HC en RNT tratados con epinefrina y la presencia de hiperglucemia ($p = 0,008$).
- Conclusión: **La administración de HC en pacientes con hipotensión refractaria redujo la necesidad de soporte inotrópico.**

Dexametasona intravenosa para la extubación en recién nacidos

Davis PG, *Cochrane Plus*, 2008 .

- La dexametasona puede ser beneficiosa en lactantes con alto riesgo de complicaciones cuando se les retira la asistencia respiratoria mecánica.
- La revisión encontró que los beneficios superan a los riesgos de efectos adversos sólo en los casos de **alto riesgo de complicaciones** (lactantes sometidos a varias intubaciones).
- La dexametasona disminuye la necesidad de nuevas intubaciones endotraqueales en estos recién nacidos .
- **Parece razonable restringir su utilización a neonatos con alto riesgo de edema y obstrucción de la vía aérea que han sido sometidos a intubaciones repetidas ,prolongadas, y con signos clínicos de obstrucción de la vía aérea alta.**

Conclusiones

Discutir las sub poblaciones de prematuros con indicaciones claras para el uso de los corticosteroides en el tratamiento de la displasia broncopulmonar.

Tener en cuenta

1. El efecto de los corticoides tanto para los beneficios o efectos adverbos depende de la dosis.
2. El factor relacionado con la prematuridad, hay distintas etapas de desarrollo, lo que probablemente da lugar a diferente susceptibilidad del efectos de los corticosteroides.

Interrogantes

1. Hidrocortisona , uso precoz en prevencion de DBP
2. Corticoides inhalados , Uso precoz en prevencion de DBP



GRACIAS

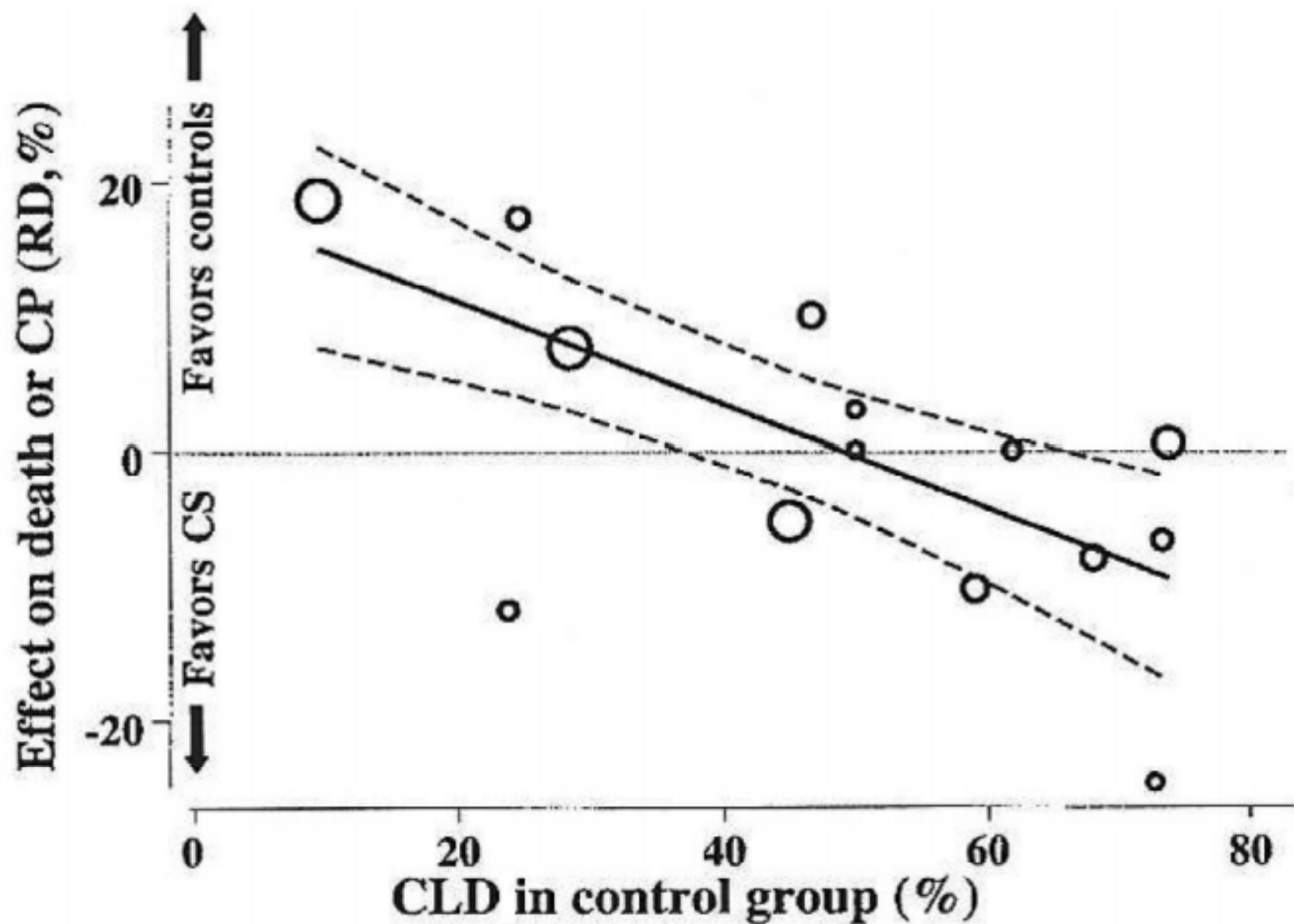


Figure 2. Meta-regression analysis of death or Cerebral Palsy (CP) relative to risk of developing BPD. The graph shows the outcomes as risk differences (RD) for death or CP for randomized controlled trials. The size of the circle reflects the size of the study. The outcomes are shown