

Miocardopatía hipertrófica obstructiva precoz tras el tratamiento con dexametasona en un recién nacido pretérmino

I. Izquierdo-Fos¹, R.M. Vázquez-Gomis², C. Vázquez-Gomis², M. Suárez-Rodríguez², V. Hortelano-Platero², M.J. Ferrández-Berenguer², L. Ceán-Cabrera², J.L. Quiles Durá³

¹Consulta de Cardiología Pediátrica. ²Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. ³Jefe de Sección de Neonatología. Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario de Elche (Alicante)

Resumen

El uso de corticoides sistémicos para la prevención y/o el tratamiento de la displasia broncopulmonar en prematuros se ha asociado a la aparición de efectos secundarios a corto y largo plazo, y la afectación neurológica es el efecto que ha limitado su uso. Los efectos a corto plazo incluyen los metabólicos y endocrinológicos (fundamentalmente la hiperglucemia y la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal), los cardiovasculares (hipertensión, hipertrofia miocárdica), la mayor susceptibilidad para las infecciones y los efectos digestivos (sangrado), aunque éstos suelen ser transitorios y reversibles.

La miocardopatía hipertrófica en prematuros es un efecto frecuente del uso de corticoides, aunque en general carece de relevancia clínica, ya que requiere habitualmente para su aparición tratamientos de una duración superior a los 7 días. Para paliar este efecto se deben retirar o disminuir los corticoides, y se recomienda el uso de propranolol en los casos con una obstrucción dinámica en la salida del ventrículo izquierdo, o si hubiera datos de isquemia miocárdica.

Presentamos el caso de un recién nacido de muy bajo peso al nacimiento que desarrolló precozmente una miocardopatía hipertrófica obstructiva con repercusión clínica tras 2 días de tratamiento con dexametasona.

Palabras clave

Miocardopatía hipertrófica, dexametasona, pretérmino

Abstract

Title: Early hypertrophic obstructive cardiomyopathy after dexamethasone treatment in a preterm newborn

The use of corticosteroids for the prevention and/or treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants have been associated with short and long term side-effects being neurological impairment the most important that limit their use. Short-term side-effects include metabolic and endocrine (hyperglycemia and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis), cardiovascular (hypertension, myocardial hypertrophy), increased susceptibility to infections and gastrointestinal (bleeding). These are usually transient and reversible.

Hypertrophic cardiomyopathy in preterm infants is a common side-effect with the use of corticosteroids but usually has not clinical relevance and it is observed in treatments longer than 7 days. Treatment is the withdrawal or reduction of corticosteroids and the use of propranolol in patients with dynamic obstruction in the left ventricular outflow or whether there are signs of myocardial ischemia.

We present the case of a very low birth weight newborn who developed early symptomatic hypertrophic obstructive cardiomyopathy after 2 days of treatment with dexamethasone.

Keywords

Hypertrophic cardiomyopathy, dexamethasone, preterm

Introducción

La supervivencia de los prematuros de bajo peso extremo es cada vez mayor gracias al desarrollo de la neonatología. Debido a su extrema inmadurez, son múltiples las patologías que estos pacientes pueden presentar, con afectación de distintos órganos. El principal problema respiratorio que limita la calidad de vida y la supervivencia es la displasia broncopulmonar. Para tratarla y prevenirla nos valemos de distintas estrategias terapéuticas, entre ellas el uso de corticoides, aunque actualmente su uso está muy restringido y suscita gran controversia¹ debido a sus efectos secundarios, entre los cuales los más temidos son los relacionados con un peor desarrollo neurológico y el aumento de la parálisis cerebral²⁻⁴, sin olvidar otros que pueden tener relevancia clínica, como la miocardiopatía hipertrófica obstructiva del ventrículo izquierdo (MCHO)⁵.

Caso clínico

Recién nacido pretérmino de 23 semanas, nacido tras una gestación gemelar de curso normal, con un peso de 760 g (gemelo con un peso al nacimiento de 590 g) y un test de Apgar de 3/6. Requirió intubación al nacimiento por presentar un esfuerzo respiratorio nulo. Al cabo de 1 hora de vida recibió una dosis de surfactante, iniciándose perfusión de dobutamina por presentar hipotensión. En el segundo día de vida se realizó una primera ecocardiografía que demostró una disminución de la función contráctil y la presencia de un *ductus* amplio con repercusión hemodinámica, por lo que se inició tratamiento con milrinona e ibuprofeno i.v. para el cierre del *ductus*. Al sexto día de vida el paciente continuó con ventilación mecánica convencional y, debido a la persistencia del *ductus*, recibió una segunda tanda de ibuprofeno, lo que permitió la retirada de los inotrópicos en 36 horas. Al octavo día continuaba con ventilación mecánica y parámetros elevados y FiO₂ (0,8-0,9), por lo que se pautó dexametasona a 0,5 mg/kg/día. A los 2 días de iniciada la dexametasona (4 dosis), se produjo una mejora de los parámetros ventilatorios (FiO₂: 0,3-0,4), aunque el paciente presentaba inestabilidad hemodinámica, con episodios de bradicardia, desaturación y mala perfusión periférica, manteniendo unas presiones arteriales normales y una tendencia a la hiperglucemia. Se realizó una ecocardiografía de control, en la que se observaba una miocardiopatía hipertrófica biventricular de predominio izquierdo, con diámetro septal de 4 mm (figura 1) sin obstrucción dinámica. No se observaba flujo ductal. Se retiró el tratamiento con dexametasona y se normalizaron las frecuencias cardíacas, aunque en un nuevo control, realizado 5 días después, presentaba una progresión de la hipertrofia con obstrucción apical, medioventricular y en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, con un gradiente de 19 mmHg (figura 2), un patrón de flujo mitral restrictivo y movimiento sistólico anterior de la válvula mitral, indicativo de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Se inició tratamiento con propranolol 2 mg/kg/día, bien tolerado por el paciente, y se mantuvo durante 1 semana, momento en que se realizó una nueva ecocardiografía en la que se apreció una normalización de los diámetros septales (2,2 mm) y una discreta hipertrofia apical sin repercusiones patológicas.

A los 24 días se extubó al paciente, manteniéndose en presión positiva continua de la vía respiratoria de forma intermitente por vía nasal, y se efectuaron controles ecográficos posteriores, en los que no volvió a presentar hipertrofia ventricular.

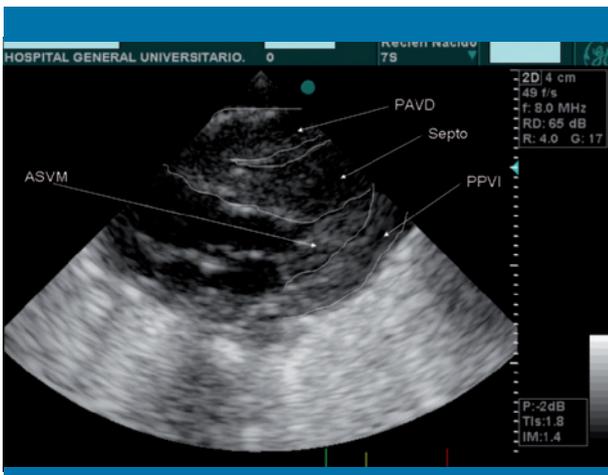


Figura 1. Eje largo en el que se aprecia una hipertrofia de la pared anterior del ventrículo derecho (PAVD), septal, de la pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) y del aparato subvalvular mitral (ASVM) con colapso de la luz

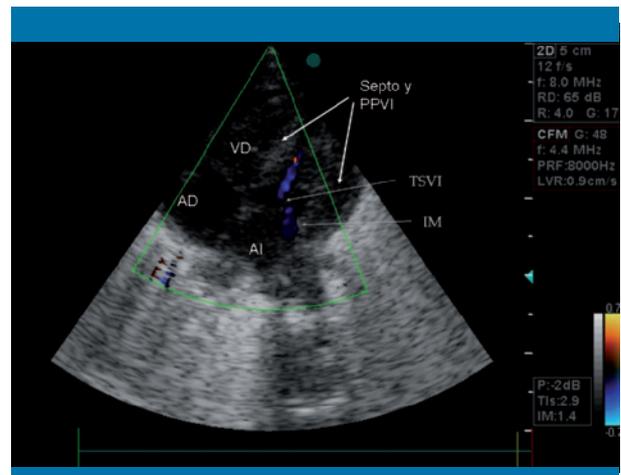


Figura 2. Corte de cuatro cavidades: colapso del ventrículo izquierdo en sístole, que genera un gradiente dinámico medioventricular, y en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; IM: insuficiencia mitral; PPVI: pared posterior del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho

Discusión

Desde hace varias décadas se han utilizado corticoides en los servicios de neonatología. Los efectos secundarios asociados con más frecuencia a estos fármacos son hiperglucemia, hipertensión arterial, retraso del crecimiento y supresión del eje hipotálamo-hipofisario. A pesar del efecto beneficioso del uso precoz de corticoides (antes de la semana de vida), descrito en las revisiones Cochrane², para el destete del respirador y la disminución de displasia broncopulmonar, su uso está limitado por la correlación con la parálisis cerebral infantil. En cuanto a su uso posterior a la semana de vida, según la Cochrane, podría disminuir la mortalidad sin empeoramiento del desarrollo neurológico, aunque se remarca la necesidad de realizar más estudios de seguimiento, ya que los publicados hasta ahora son limitados³. El corticoide más utilizado es la dexametasona y, aunque existen diversas publicaciones que describen distintas pautas y dosis, habría que utilizarla con cautela¹, valorando su empleo en los recién nacidos de muy bajo peso que requieren ventilación mecánica tras 1-2 semanas de vida, con elevado riesgo de desarrollar una displasia broncopulmonar, preferiblemente dentro de estudios controlados y con el consentimiento informado de los padres. Se recomienda emplear dosis bajas (0,2 mg/kg/día) y de corta duración¹.

La asociación de miocardiopatía hipertrófica al uso de dexametasona en niños prematuros fue sugerida por primera vez por Alpert, en 1984⁵, seguida por otras publicaciones posteriores⁶⁻⁹. Israel et al.¹⁰ encontraron hipertrofia en el 57% de los neonatos que habían recibido más de 27 días de tratamiento con dexametasona, y no encontraron ningún caso en los tratados durante menos de 8 días. Skelton et al.¹¹ hicieron un estudio con 31 prematuros (con una edad gestacional de 23-34 semanas) tratados con dexametasona 0,4-0,6 mg/kg/día durante una media de 11 días, con una disminución progresiva de la dosis en 2-3 semanas. Los autores realizaron controles cardiológicos periódicos y compararon este grupo de pacientes con otro grupo control de características similares pero sin tratamiento corticoideo, y encontraron la presencia de una hipertrofia ventricular izquierda en el 94% de los pacientes, fundamentalmente septal, sin apreciar clínica significativa. El mecanismo etiopatogénico que conduce al desarrollo de esta miocardiopatía es desconocido. Dado que la hipertrofia parece ser un efecto secundario muy frecuente, aunque en la mayoría de los casos sin repercusión clínica y autolimitada en el tiempo, el tratamiento dependerá del grado de obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo; inicialmente se procederá a la reducción o la suspensión de la dosis de corticoides en los casos sin clínica ni obstrucción dinámica, y en los niños con repercusión clínica o con obstrucción severa se debe iniciar tratamiento con bloqueadores beta^{12,13}.

El uso de bloqueadores beta en los casos de MCHO para la mejoría de los síntomas se inició en adultos en los años sesenta^{14,15}. Su utilización en niños se inició en 1971, en una publicación que recogía el caso de un niño de 8 semanas de vida con una MCHO¹⁶. Respecto a la miocardiopatía secundaria a dexametasona en prematuros, Fritz et al.¹⁷ documentaron la eficacia y la seguridad del propranolol en tres pacientes.

Los bloqueadores beta en la MCHO producen una mejoría clínica y hemodinámica, y es el tratamiento de elección en los casos de MCHO sintomática, aunque otros autores⁹ han demostrado resultados clínicos similares con fármacos bloqueadores de los canales del calcio (verapamilo).

En el paciente del presente caso llama la atención la rapidez con que desarrolló una hipertrofia obstructiva tras sólo 4 dosis de dexametasona (2 días), si lo comparamos con otros casos publicados^{9,11-13,18}, además de presentar una progresión de la enfermedad que requirió el inicio de tratamiento con bloqueadores beta a pesar de haber sido suspendida la dexametasona. Quizás la extrema prematuridad e inmadurez confiera una mayor sensibilidad a este efecto secundario, tal como se describe en algunas publicaciones¹⁹⁻²¹, por lo que en estos niños, aun recibiendo pocas dosis y cantidades del fármaco, habría que vigilar el desarrollo de esta complicación, que en ocasiones tiene consecuencias fatales¹². Se recomienda realizar un seguimiento clínico y controles ecográficos periódicos de los pacientes, previamente y tras el inicio de los corticoides, aun en ausencia de datos clínicos. ■

Bibliografía

1. Watterberg KL; Committee on Fetus and Newborn. Policy statement: postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010; 126: 800-808.
2. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: CD001146.
3. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 1: CD001145.
4. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005; 115(3): 655-661.
5. Alpert BS. Steroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in an infant. *Pediatr Cardiol*. 1984; 5(2): 117-118.
6. Brand PL, Van Lingen RA, Brus F, Talsma M, Elzenga NJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy as a side effect of dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 1993; 82(6-7): 614-617.
7. Werner JC, Sicard RE, Hansen TW, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1992; 120(2 Pt 1): 286-291.

8. Evans N. Cardiovascular effects of dexamethasone in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994; 70(1): 25F-30F.
9. Villa Alcázar M, Pellicer Martínez A, Burgueros Valero M, Quero Jiménez J. Miocardopatía hipertrófica en un recién nacido de bajo peso tratado con dexametasona. *An Esp Pediatr.* 1996; 44(4): 393-394.
10. Israel BA, Sherman FS, Guthrie RD. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for chronic lung disease in preterm infants. *Am J Perinatol.* 1993; 10(4): 307-310.
11. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Cardiac effects of short course dexamethasone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998; 78(2): 133F-137F.
12. Lilien LD, Lilien RH, Setrakian S. Hemopericardium and cardiac tamponade as presenting findings of dexamethasone-induced hypertrophic cardiomyopathy complicated by transmural myocardial infarction. *Pediatr Cardiol.* 2003; 24(3): 280-283.
13. Miranda-Mallea J, Pérez-Verdú J, Gascó-Lacalle B, Sáez-Palacios JM, Fernández-Gilino C, Izquierdo-Macián I. Hypertrophic cardiomyopathy in preterm infants treated with dexamethasone. *Eur J Pediatr.* 1997; 156(5): 394-396.
14. Cherian G, Brockington IF, Shah PM, Oakley CM, Goodwin JF. Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *BMJ.* 1966; 1(5.492): 895-898.
15. Sloman G. Propranolol in management of muscular subaortic stenosis. *Br Heart J.* 1967; 29(5): 783-787.
16. Shand DG, Sell CG, Oates JA. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in an infant-propranolol therapy for three years. *N Engl J Med.* 1971; 285(15): 843-844.
17. Fritz KI, Bhat AM. Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review. *J Perinatol.* 1998; 18(1): 38-44.
18. Dani C, Bertini G, Simone P, Rubaltelli FF. Hypertrophic cardiomyopathy in preterm infants treated with methylprednisolone for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2006; 117(5): 1.866-1.867.
19. Bertalan R, Patocs A, Vasarhelyi B, Treszl A, Varga I, Tamas J, et al. Association between birth weight in preterm neonates and the BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 111(1-2): 91-94.
20. Stevens A, Ray DW, Zeggini E, John S, Richards HL, Griffiths CE, et al. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2): 892-897.
21. Bessler H, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Sirota L. Effect of dexamethasone on IL-2 and IL-3 production by mononuclear cells in neonates and adults. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996; 75(3): 197F-201F.