

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Eficacia de la metilprednisolona para mejorar la función cardiaca y prevenir el daño pulmonar y renal en niños sometidos a cirugía de corazón y circulación extracorpórea.

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

Presenta:

DR. HÉCTOR RAFAEL GARCÍA SOLIS

Tutores:

Dr. José Vicente Estrada Flores

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

MÉXICO, D. F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES

Dra. Luisa Gracia Beirana Palencia.

Médico especialista en Pediatría y Cardiología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

JURADO:

Dr. Héctor Jaime González Cabello.

Presidente.-

Dra. Irina E. Juárez Muñoz.

Jefe de la División de Educación Médica

Dra. Lydia Rodríguez Hernández.

Sinodal.-

Dra. Ma. Alejandra Aguilar Kitsu

Sinodal.-

Dr. Joaquín Rodolfo Zepeda Sanabria.

Sinodal.-

Dr. José V. Estrada Flores

Tutor.-

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI que colaboró para que este estudio pudiera llevarse a cabo.

Al Dr. Miguel Ángel Villasís por su asesoría para realizar el análisis estadístico.

Al perfusionista Jorge Zavala por su colaboración y disponibilidad para la realización de este estudio.

Al equipo quirúrgico, anestesiólogos que intervinieron en el manejo de los pacientes estudiados.

A las cardiólogas Dra. Beirana y Dra. Estrada, así como al residente de cardiología Dr. Robles por su disponibilidad para la realización de los ecocardiogramas.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	27
REFERENCIAS	28
ANEXO 1	33
ANEXO 2	39
ANEXO 3	40

RESUMEN

Introducción: La intervención quirúrgica de niños con cardiopatía congénita requiere del empleo de circulación extracorpórea (CEC). La CEC genera una respuesta inflamatoria sistémica compleja que afecta aparatos y sistemas como el corazón, pulmón y riñón. Los esteroides se han empleado con la finalidad de atenuar esta respuesta inflamatoria. En niños existe controversia respecto a la utilidad clínica de su empleo y no se ha determinado con claridad qué tipo de esteroide emplear, la dosis e intervalo entre las mismas. **Objetivo:** Evaluar la efectividad de la metilprednisolona en mejorar la función cardíaca y prevenir el daño pulmonar y renal en niños sometidos a cirugía de corazón y CEC en comparación con los tratados con placebo.

Tipo de estudio: Diseño-ensayo clínico controlado.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con cardiopatía congénita programados para cirugía de corazón y circulación extracorpórea. Se aleatorizaron en dos grupos: el grupo A, que recibió tratamiento con metilprednisolona dos dosis de 5 mg/kg antes y durante el procedimiento quirúrgico y el grupo B, que recibió solución salina como placebo. Se comparó la fracción de eyección cardíaca (FE), fracción de acortamiento cardíaco (FA) y la diferencia de oxígeno alveolo-arterial antes y después del tratamiento. Se valoró el daño pulmonar post operatorio mediante una escala de daño pulmonar y se midió la creatinina sérica y el volumen urinario para valorar la falla o daño renal agudo de acuerdo a la escala RIFLE para falla renal aguda. Se registraron las defunciones y los posibles efectos adversos asociados al medicamento. No se incluyeron pacientes con insuficiencia renal o infección pulmonar aguda o crónica al momento de la cirugía, hipertensión arterial o hiperglucemia previo a la cirugía. Se eliminaron los pacientes en los que no se completó la medición de las variables. El tamaño de la muestra se estimó mediante una fórmula para comparación de dos medias, requiriéndose un total de 28 pacientes por grupo.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva. Para estadística inferencial no paramétrica se empleó prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Resultados: En 6 meses se incluyeron 52 pacientes, 27 para el grupo A y 25 para el grupo B. 29 pacientes fueron excluidos y/o eliminados. La mediana de la edad fue de 11.5 meses. El 44% tuvieron comunicación interventricular. La mediana de CEC fue de 89 min. La función cardíaca a través de la FE y FA cardíaco no se modificó con el tratamiento esteroide. Se observó un menor gradiente de oxígeno alveolo arterial en el grupo A que se asoció a la mejoría en el índice de liberación de oxígeno que ofrece la metilprednisolona pero la diferencia no fue significativa. No hubo datos de daño o falla renal a las 12 y 24 h post quirúrgicas para ninguno de los grupos. No se registró daño pulmonar en la población estudiada. Se registraron dos defunciones una en cada uno de los grupos que se atribuyeron a complicaciones propias de la cirugía. Como efecto adverso al medicamento se reportó hiperglucemia en 11% de los pacientes tratados. En ninguna de las mediciones se observó diferencia significativa. Esta falta de efecto se atribuyó a que la población incluida estuvo constituida por una mezcla compleja de pacientes y los factores como el diagnóstico cardiológico, estrategias de CEC, morbilidad preoperatoria, lesiones residuales post operatorias y manejo médico post operatorio; pudieron confundir las observaciones. No podemos concluir de forma definitiva que el tratamiento corticosteroide no ofrece ventajas clínicas sobre el tratamiento placebo.

Conclusiones: El tratamiento con metilprednisolona a dosis de 5 mg/kg/dosis antes y durante la cirugía de corazón y circulación extracorpórea parece no tener efecto en mejorar la función cardíaca y prevenir el daño pulmonar y renal en comparación con pacientes tratados con placebo. Estudios con mayor tamaño de muestra y criterios de selección más estrictos permitirá hacer aseveraciones más precisas sobre la utilidad o no del tratamiento corticosteroide en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Esteroides, cirugía cardíaca en niños, circulación extracorpórea, respuesta inflamatoria, resultados clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Surgical intervention in children with congenital heart disease requires the use of cardiopulmonary bypass (CPB). This creates a complex systemic inflammatory response that affects organ and systems such as heart, lung and kidney. Steroids have been used in order to attenuate this inflammatory response. In children there is controversy regarding the clinical utility of their employment and has not been determined precisely how steroid use, dose and interval between them.

Objective: To assess the effectiveness of methylprednisolone in improving heart function and prevent pulmonary and renal damage in children undergoing heart surgery and CPB compared with placebo.

Design: controlled clinical trial.

Material and methods: Patients with congenital heart disease scheduled for heart surgery and cardiopulmonary bypass were included. Were randomized into two groups: group A, who was treated with two doses of methylprednisolone 5 mg/kg before and during surgery and Group B, which received saline placebo. We compared the cardiac ejection fraction (EF), cardiac fractional shortening (FS) and the difference in alveolar-arterial oxygen before and after treatment. Lung damage was assessed using a scale postoperative pulmonary damage and measured serum creatinine and urinary volume to assess acute renal failure or damage to the scale of RIFLE for acute renal failure. Deaths and the possible adverse effects associated with the drug were recorded. Patients with renal insufficiency or acute or chronic pulmonary infection at the time of surgery, hypertension or hyperglycemia before surgery were not included. Were eliminated patients who did not complete the measurement of variables. The sample size was estimated using a formula for comparison of two means, requiring a total of 28 patients per group.

Analysis: Descriptive statistics were used. Inferential statistical test was used nonparametric Mann-Whitney for independent samples and Wilcoxon test for related samples.

Results: At 6 months included 52 patients, 27 for group A and 25 for group B. 29 patients were excluded or eliminated. Median for age was 11.5 months and 44% had ventricular septal defect. The median CPB was 89 min. Cardiac function through cardiac EF and FA did not change with steroid treatment. There was a smaller alveolar-arterial oxygen gradient in group A that was associated with improvement in oxygen delivery index offered by methylprednisolone but the difference was not significant. No data from damage or kidney failure at 12 and 24 h after surgery for either group. There was no lung damage in the population studied. There were two deaths, one in each of the groups that were attributed to complications of surgery. As drug side effects hyperglycemia was reported in 11% of patients treated. In none of the measurements there was a significant difference. This lack of effect was attributed to the population included was composed of a complex mix of patients and factors such as cardiac diagnosis, strategies of CPB, preoperative morbidity, post operative residual lesions and postoperative medical management, could confuse the observations. We can not conclude definitively that corticosteroid treatment offers no clinical advantage over placebo treatment.

Conclusions: Treatment with methylprednisolone at a dose of 5 mg / kg / dose before and during heart surgery and cardiopulmonary bypass seems to have no effect in improving heart function and prevent pulmonary and renal damage compared with patients treated with placebo. Studies with larger samples and more stringent selection criteria will allow more precise statements about the usefulness or otherwise of corticosteroid treatment in these patients.

Keywords: steroids, cardiac surgery in children, cardiopulmonary bypass, inflammatory response and clinical outcomes.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas se definen como una anomalía en la estructura y/o en la función cardíaca, se establecen durante la gestación y resultan de un desarrollo embrionario alterado. La mayor parte de ellas tienen una etiología multifactorial, con una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.^{1,2}

El diagnóstico de este tipo de malformaciones se establece en la primera semana de vida en el 40-50% de los pacientes y en el primer mes de vida en el 50-60%,³ constituyen el grupo más frecuente de malformaciones en EUA mientras que en México ocupan el segundo lugar solo superadas por las malformaciones del sistema nervioso central (SNC). Estudios realizados en nuestro país reportan una incidencia de 2 casos de cardiopatía congénita por cada 1000 recién nacidos vivos, con un registro de 4000 casos nuevos al año.⁴⁻⁶

Como causa de muerte, según los registros de la secretaría de salud en nuestro país, las malformaciones del corazón se encuentran dentro de las primeras 6 causas de mortalidad infantil.⁷ Tan solo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN siglo XXI) en un período de 4 años (1994 a 1998) se reportó una mortalidad global de 49% en 74 recién nacidos con cardiopatía congénita compleja que fueron intervenidos quirúrgicamente.⁸

Para llevar a cabo la corrección quirúrgica de los defectos cardíacos se requiere de un mecanismo de circulación extracorpórea (CEC). Al iniciar la CEC se desencadena una respuesta inflamatoria sistémica compleja que involucra la activación del complemento, activación de plaquetas, neutrófilos, monocitos y macrófagos; se inicia la cascada de la coagulación y fibrinólisis; se incrementan los niveles séricos de varias endotoxinas y citocinas (p. ej. interleucinas [IL] así como del factor de necrosis tumoral (FNT) y se incrementa la permeabilidad celular endotelial. Dentro de los tejidos se activa la migración transvascular de leucocitos, se liberan diversas proteasas y elastasas que finalmente causan un daño parenquimatoso y vascular adicional a diferentes sistemas y órganos como el corazón, pulmón y riñón.^{9,10}

En el aparato cardiovascular la CEC incrementa la permeabilidad capilar, genera una respuesta vasomotora inadecuada en vasos pequeños y reduce la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco.^{9,10}

El daño pulmonar agudo se ha asociado al aumento de la permeabilidad microvascular y a la acumulación de neutrófilos activados en la circulación pulmonar. Los neutrófilos liberan proteasas que dañan al tejido pulmonar en diferentes grados. La neutrófilo elastasa, almacenada en los gránulos azurófilos de los leucocitos polimorfonucleares y liberados después de la activación celular, son una proteasa potente capaz de atacar cualquier célula intacta; niveles elevados de elastasa han sido encontrados en el plasma de pacientes después de la circulación extracorpórea.¹¹

La elevación del factor inhibidor-activador de plasminógeno, la IL-6 y el FNT se han asociado a alteraciones en la coagulación, inflamación e interacción neutrófilo-endotelio, mecanismos inflamatorios que a su vez intervienen en la patogénesis del daño renal agudo.¹²

Estos mecanismos de respuesta inflamatoria y daño orgánico están relacionados con el síndrome pos perfusión el cual es una de las complicaciones más severas en cirugía cardíaca y CEC. Son cuatro factores principales involucrados en la fisiopatología de este síndrome: 1. El contacto de la sangre con el material del circuito extracorpóreo, 2. Liberación de activadores de leucocitos desde la circulación pulmonar después de la liberación del pinzamiento aórtico. 3. Traslocación de endotoxinas causadas por la isquemia intestinal y la reperfusión consecuente, 4. Activación de la coagulación, fibrinólisis, activación de la cascada de calicreína y activación del complemento.¹³ A través de los años y mediante diversas estrategias se ha tratado de prevenir estas reacciones inflamatorias, se han utilizado circuitos de circulación extracorpórea impregnados con heparina,¹⁴ la ultrafiltración,¹⁵ empleo de troponina,¹⁴ agentes bloqueadores de la interacción leucocito-endotelial,¹⁶ y el uso de corticosteroides peroperatorios y transoperatorios.^{9,17-22}

En relación a los corticosteroides, existen dos tipos: los mineralocorticoides (principalmente regulan la homeostasis de electrolitos) y glucocorticoides (principalmente

regulan el metabolismo de carbohidratos). El mineralocorticoide prototipo es la desoxicorticosterona, y el prototipo de los glucocorticoides es el cortisol. El primer corticosteroide que se usó en este tipo de pacientes fue la cortisona (alrededor de 1950) por su efecto anti-inflamatorio. La manipulación de la estructura de la cortisona ha dado una amplia variedad de análogos sintéticos con un incremento en la relación del efecto anti-inflamatorio respecto al efecto metabólico y electrolítico, de estos derivados se encuentra la metilprednisolona y la dexametasona.

El efecto de los esteroides sobre la retención de sodio más el edema del endotelio vascular originado por el propio proceso inflamatorio reduce la luz de los vasos sanguíneos, incrementa la presión intravascular, mejora la resistencia vascular sistémica y el gasto cardiaco contrarrestando así los efectos colaterales de la CEC. Otro mecanismo que también se ha asociado al incremento en la presión intravascular es que los corticosteroides sensibilizan los agentes vasopresores angiotensina y catecolamina mejorando la respuesta vasomotora en todo el organismo.

En el pulmón los corticosteroides previenen el daño pulmonar agudo al inhibir la liberación de neutrófilo elastasas y proteasas. Así mismo, al inhibirse el factor inhibidor-activador de plasminógeno, se disminuye la liberación de IL-6 y de FNT disminuyendo la afección renal.¹⁸

Los esteroides se han usado por años para atenuar la inflamación posterior a la CEC. La principal fuente de información para su empleo son estudios realizados en población adulta con enfermedad arterial coronaria intervenidos quirúrgicamente, sin embargo, el empleo de corticosteroides en este tipo padecimientos aún es controversial tanto en adultos como en niños.^{9, 20-25} Estos estudios mencionan que la administración perioperatoria de esteroides disminuye las proteasas neutrófilo elastasas, reduce las citocinas proinflamatorias circulantes (p. ej. TNF- α , C5a, IL-6, IL-8),^{11,17} incrementa las citocinas séricas antiinflamatorias (p. ej. IL-10, IL-4),^{18,21} y mejora la perfusión y función miocárdica.^{20, 22}

En niños, son pocos los estudios realizados al respecto por lo que no se ha determinado la utilidad clínica de su empleo.^{25, 26} Chechia et al.²⁶ Desarrolló un ensayo clínico controlado administrando dexametasona 1 mg/kg ó placebo antes del inicio de la CEC, ellos encontraron un aumento de los niveles de troponina I en los pacientes tratados con placebo. Mott et al.²⁷ desarrolló un ensayo clínico controlado y aleatorizado con mayor número de pacientes incluyendo 246 niños, administraron metilprednisolona 1 mg/kg previo a la cirugía más 4 dosis adicionales intravenosas cada 4 horas y evaluaron el síndrome post pericardiotomía como su principal variable de estudio, sus resultados reportan que 8 de los pacientes tratados con esteroide tuvieron un síndrome post pericardiotomía más complicado que los pacientes del grupo control y concluyeron que los esteroides podrían ser dañinos en este tipo de pacientes, desafortunadamente este grupo no reportó otros marcadores clínicos ni bioquímicos. En otro ensayo clínico aleatorizado y cegado, Bronicki et al.,²³ estudió a 29 niños de los cuales 15 recibieron dexametasona 1 mg/kg y 14 recibieron solución salina una hora antes del inicio de la CEC, ellos encontraron diferencia significativa a favor del grupo que recibió el medicamento en cuanto a menos días de ventilación mecánica, menos días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, mejor diferencia de oxígeno alveolo-arterial, menor nivel de temperatura y reducción de los niveles de IL-6, sin encontrar diferencia en los niveles de FNT y C3 del complemento. Lindberg et al.²⁸ llevo a cabo otro estudio prospectivo aleatorizado comparando la aplicación de dexametasona (1mg/kg) contra placebo al momento de la inducción anestésica en niños mayores de 10 kg sometidos a cirugía cardiaca y CEC, no encontraron diferencias en cuanto a marcadores bioquímicos ni clínicos, incluyendo días de estancia en la unidad de cuidados intensivos o tiempo de ventilación.

Otros dos estudios han comparan la diferencia entre dos tipos de tratamiento. Varan et al.²⁹ realizó un estudio para ver la diferencia entre una dosis de metilprednisolona a 30 mg/kg contra una dosis de 2 mg/kg, ellos no encontraron diferencia significativa en niveles de IL-6 e IL-8, desafortunadamente el número de pacientes fue pequeño (30 niños) y no hubo cálculo de tamaño de muestra. Schroeder et al.³⁰ comparó una dosis de 30 mg/kg de metilprednisolona preoperatoria e intraoperatoria contra una sola dosis intraoperatoria, encontraron que adicionar una dosis en el preoperaotorio disminuye los requerimientos hídricos de los pacientes, tienen una menor temperatura corporal, niveles bajos de

marcadores inflamatorios y menos días de estancia en la UCI, sin embargo, en este estudio debe señalarse que la media de edad del grupo que no recibió el esteroide fue menor en comparación a los que si recibieron el medicamento.

Aunque se ha experimentado con diferentes esteroides, a finales de 1960, la metilprednisolona llegó a ser el medicamento de elección para inhibir la respuesta inflamatoria asociada a CEC gracias a su potencia anti-inflamatoria y mínima tendencia a inducir retención de agua y sodio. Desde ese entonces una dosis de 30 mg/kg fue considerada como “óptima” debido a que esta cantidad demostró ser benéfica en estudios clínicos de choque séptico en adultos.³¹ Veinte años después, Thompson et al ^{32, 33} realizó otro estudio en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca y CEC quienes recibieron una dosis de metilprednisolona 30 mg/kg previo a la cirugía, con ésta dosis única encontró que la concentración plasmática del medicamento disminuía aproximadamente 50% con el inicio de la CEC (secundario a la dilución en el sistema extracorpóreo) y demostró que las concentraciones plasmáticas se mantenían adecuadas dentro del periodo posoperatorio si se administraba una segunda dosis de 30 mg/kg previo al inicio de la CEC. Aunque no fue posible determinar la concentración plasmática “efectiva” de la metilprednisolona, para 1982 la dosis fue empíricamente establecida en 30 mg/kg dos dosis.

Un estudio reciente de meta-análisis sobre el beneficio clínico del uso de esteroides en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca y CEC concluye que el esteroide ideal para este tipo de intervenciones, la dosis y la frecuencia de las mismas no está bien establecida y que no se han realizado estudios clínicos con la suficiente validez.³⁴ En esta publicación los estudios en la población pediátrica (10) fueron excluidos ya que no cumplieron con los requisitos metodológicos para ser evaluados. En niños se han utilizado dosis de metilprednisolona desde 1 hasta 30 mg/kg/dosis y hasta 4 dosis, sin embargo, por la evidencia de los estudios realizados en adultos, dosis mayores a 5 mg/kg/dosis no aportan mayor beneficio. Esta dosis parece ser segura motivo por el cual se eligió para administrarse en nuestra población de estudio. Está aún pendiente la publicación de ensayos multicéntricos que incluyan un número mayor de pacientes y que las variables de desenlace sean de utilidad clínica y puedan ser comparables.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI es uno de los principales centros hospitalarios a nivel nacional donde se realizan cirugías de corazón en niños con cardiopatía congénita. La mortalidad en este tipo de pacientes es alta y en ella influye la falla orgánica que se presenta a consecuencia de la respuesta inflamatoria originada por el mecanismo de circulación extracorpórea.

Estudios realizados en décadas pasadas han demostrado que los esteroides son efectivos para atenuar la inflamación secundaria a la CEC, pero su uso sigue siendo controversial. En población pediátrica no se ha determinado con claridad el tipo de esteroide a emplear, la dosis y el intervalo entre las mismas.³⁴ Realizar un estudio empleando un tipo de esteroide a dosis e intervalos precisos con medición de variables clínicas ayudará a determinar la utilidad de su empleo y plantear estrategias terapéuticas que mejoren el curso posoperatorio de este tipo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la metilprednisolona para mejorar la función cardiaca y prevenir el daño pulmonar y renal utilizando dos dosis de 5 mg/kg antes y durante la cirugía cardiaca y circulación extracorpórea en población pediátrica?

HIPÓTESIS

Los niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC tienen una mejor diferencia de oxígeno alveolo-arterial post quirúrgico cuando se les administra metilprednisolona en dos dosis de 5 mg/kg antes y durante la cirugía que cuando se les administra solución salina al 0.9% como placebo (18% de diferencia).

OBJETIVO

GENERAL:

Comparar si la función cardiaca de niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC es mejor si se les administra metilprednisolona en dos dosis de 5 mg/kg antes y durante la cirugía que cuando se les administra placebo.

Comparar si el daño pulmonar y renal en niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC es menor si se les administra metilprednisolona en dos dosis de 5 mg/kg antes y durante la cirugía que cuando se les administra placebo.

ESPECÍFICOS:

- Comparar si la función cardiaca mediante la medición ecocardiográfica de la fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento (FA) ³⁵ es mejor en los niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC que reciban metilprednisolona que en los que reciban placebo.
- Comparar si el daño pulmonar mediante la aplicación de la escala de daño pulmonar ³⁶⁻³⁷ (Anexo 2) es menor en los niños sometidos a cirugía cardiaca con CEC que reciban metilprednisolona que en los que reciban placebo.
- Analizar si la diferencia o gradiente de oxígeno alveolo-arterial (A-a)O₂ ³⁸ es mejor en los niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC que reciban metilprednisolona que en los que reciban placebo.
- Determinar si el daño renal, mediante los criterios RIFLE ^{39, 41} (Anexo 3) para daño renal agudo, es menor en los niños sometidos a cirugía cardiaca con CEC que reciban metilprednisolona que en los que reciban placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Ética e Investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI, registrado con el número 2008-162.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Universo de estudio: Pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que fueron operados de cirugía de corazón y circulación extracorpórea de enero a julio de 2009.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de un día de vida a 10 años de edad.
2. Que ingresaron programados para cirugía de corazón o que durante su hospitalización se haya decidido el procedimiento quirúrgico.
3. Que los padres o tutores de los pacientes hayan aceptado que sus hijos participaran en el estudio mediante firma de la carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión:

1. Que tuvieran insuficiencia renal aguda o crónica previa al estudio.
2. Que tuvieran infección pulmonar aguda o crónica.
3. Que tuvieran registro de hipertensión o hiperglucemia previo a la cirugía.
4. Que tuvieran antecedente de reacción alérgica al medicamento empleado.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes en los que la medición de variables fue incompleta.

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala de medición
Modalidad de tratamiento: 1) Metilprednisolona. 2) Solución Salada 0.9% (SS0.9%)	1. Tratamiento antiinflamatorio esteroide. 2. Sustancia cristaloides estándar, suero fisiológico.	1) Metilprednisolona dos dosis de 5 mg/kg antes y durante la cirugía (grupo A) 2) SS0.9% dos aplicaciones antes y durante la cirugía (grupo B)	Independiente	Cualitativa nominal
Fracción de eyección	Porcentaje de volumen eyectado del fin de la diástole.	Se consideraron como valores normales para edad pediátrica 55% al 75%.	Dependiente	Cuantitativa discontinua
Fracción de acortamiento	Índice del cambio de dimensión ventricular en sístole con respecto a la diástole.	Se consideraron como valores normales para edad pediátrica 25% al 41%.	Dependiente	Cuantitativa discontinua
Diferencia de oxígeno alveolo-arterial (A-a)O ₂	Mide el grado de hipoxemia asociada tanto a problemas respiratorios mecánicos como a los causados por daño al parénquima pulmonar.	Se expresa en milímetros de mercurio (mmHg), se considera valor normal <20mmHg con FiO ₂ al 21% a nivel del mar. Fórmula: $PAO_2 = FIO_2 \times (Pb - PH_2O) - \frac{PACO_2}{R}$	Dependiente	Cuantitativa continua
Escala de daño pulmonar.	Escala utilizada para hacer diagnóstico de síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA). Se toma en cuenta el grado de hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂), número de cuadrantes pulmonares afectados con consolidación, presión positiva al final de la espiración (PEEP) y distensibilidad (ml/cmH ₂ O) en caso de estar disponible.	El puntaje de la escala se interpretó de la siguiente manera: Puntaje 0 = Sin daño pulmonar. Puntaje de 0.1 a 2.5 = Daño pulmonar de leve a moderado. Puntaje mayor a 2.5 = Daño pulmonar severo (síndrome de distres respiratorio agudo). (Anexo 2) ^{28, 29}	Dependiente	Cualitativa ordinal
Criterios RIFLE para daño renal agudo. ³⁹ (Anexo 3)	Acrónimo RIFLE agrupa de forma creciente los grados de severidad del daño renal agudo basándose en los criterios de la tasa de filtración glomerular (Creatinina sérica o disminución de la tasa de filtración glomerular) o el gasto urinario. De sus siglas en inglés significa: Risk (R), Injury (I), Failure (F) y dos estados finales; Loss (L) y ESRD (End Stage Renal Disease).	Se consideró: Daño (I): Elevación de Cr sérica más de 2 veces del valor obtenido antes de la cirugía ó gasto urinario < 0.5 ml/kg/hora en las primeras 12 horas postquirúrgicas. Falla (F): Elevación de Cr sérica más de 3 veces del valor obtenido antes de la cirugía o un gasto urinario < 0.3 ml/kg/hora en las primeras 24 horas postquirúrgicas o anuria por más de 12 horas.	Dependiente	Cuantitativa continua

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala de medición
Edad	Periodo de tiempo comprendido entre el nacimiento de una persona hasta la fecha actual	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en la que se incluye al estudio expresado en meses	Universal	Cuantitativa discontinua
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo	Universal	Cualitativa nominal.
Tiempo de circulación extracorpórea	Tiempo transcurrido entre el inicio de la CEC y el término de la misma.	Tiempo transcurrido en minutos desde el inicio de la CEC y hasta el término de la misma.	De confusión	Cuantitativa continua

Selección de los pacientes y aleatorización

Se incluyeron a todos los pacientes con cardiopatía congénita programados para cirugía cardiaca y circulación extracorpórea y que cumplieron los criterios de inclusión. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres o tutores para poder ingresar al protocolo, informándoles de la naturaleza del mismo y sus posibles riesgos (Anexo 1).

La medida de intervención fue asignada a los pacientes de acuerdo a una tabla de números aleatorios, se utilizaron sobres ordenados aleatoriamente indicando el tratamiento mismo que a su vez fue designado como modalidad A (Metilprednisolona) y modalidad B (Solución salina al 0.9%) como tratamiento placebo. La dosis de Metilprednisolona fue de 5 mg/kg/dosis dos dosis, una antes de que el paciente se trasladara a la sala pre quirúrgica y la otra al momento de iniciar el procedimiento quirúrgico, por cada 5 mg del medicamento se diluyó en 5 ml de solución salina al 0.9%. La modalidad B consistió en el paso de solución salina al 0.9% que le correspondería a cada paciente como cantidad diluyente de acuerdo a la dosis de Metilprednisolona, pero sin el paso del medicamento.

Evaluación pre quirúrgica.

Se realizó una historia clínica completa y examen físico al momento del ingreso de cada paciente al estudio. Respecto a la función cardíaca y como medida basal se tomó la fracción de eyección y fracción de acortamiento cardíaco de la valoración ecocardiográfica más reciente antes de la cirugía. Para las variables renales y como medida basal se solicitó una creatinina sérica y se midió el gasto urinario en mililitros/kilogramo/hora antes de la cirugía.

Evaluación post quirúrgica.

La fracción de eyección y fracción de acortamiento cardíaco se obtuvieron del estudio ecocardiográfico tomado de control post quirúrgico, al momento de realizar el estudio los cardiólogos no tenían conocimiento de la medida de intervención en el paciente. Una gasometría arterial fue tomada al ingreso de los pacientes a terapia intensiva para calcular la diferencia de oxígeno alveolo-arterial. Para valorar la función renal se tomó una creatinina sérica al ingreso a terapia intensiva, a las 12 y a las 24 horas post quirúrgicas. La uresis en ml/kg/h también fue calculada al ingreso a terapia intensiva, a las 12 y a las 24 horas postquirúrgicas. Se solicitó una radiografía de tórax al ingreso del paciente a terapia intensiva y junto con el grado de hipoxemia (paO_2/FiO_2) por gasometría arterial y el PEEP en el ventilador se empleó la escala de daño pulmonar, la interpretación de la escala fue realizada por el personal de terapia intensiva sin tener conocimiento a qué grupo de estudio pertenecía el paciente.

Clasificación del daño pulmonar y del daño renal.

Para la clasificación del daño pulmonar se consideró puntaje 0 = Sin daño pulmonar, puntaje de 0.1 a 2.5 = daño pulmonar de leve a moderado, puntaje mayor a 2.5 = Daño pulmonar severo (síndrome de distres respiratorio agudo).^{36,37} El daño renal se clasificó de acuerdo a los criterios RIFLE para daño renal agudo, considerando: Daño (I) Elevación de Cr sérica más de 2 veces del valor obtenido antes de la cirugía ó gasto urinario < 0.5 ml/kg/hora en las primeras 12 horas postquirúrgicas. Falla (F): Elevación de Cr sérica más de 3 veces del valor obtenido antes de la cirugía o un gasto urinario < 0.3 ml/kg/hora en las primeras 24 horas postquirúrgicas o anuria por más de 12 horas.³⁹

Efectos adversos.

Durante el desarrollo del estudio se registraron también la glucemia central y la presión arterial como posibles efectos adversos asociados a la metilprednisolona.

Tamaño de muestra

Se utilizó una fórmula para comparación de dos medias⁴⁰ proponiendo para este estudio una diferencia de 18% menor de gradiente de oxígeno alveolo-arterial en pacientes sometidos a cirugía cardiaca y CEC que reciban metilprednisolona en comparación a los que reciban placebo y tomando en cuenta una diferencia mínima de medias de 67% de acuerdo a la diferencia de gradiente de oxígeno alveolo arterial reportado en un estudio donde se emplea un tratamiento esteroide para reducir la respuesta inflamatoria en niños sometidos a cirugía cardiaca y CEC.²³ Se determinó valor $\alpha = 0.05$ y $\beta = 80\%$ para una prueba de hipótesis bidireccional, requiriéndose un total de 28 pacientes por grupo incluido un 20% más por posibles pérdidas.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. Para estadística inferencial se empleó U de Mann-Whitney para dos muestras independientes y prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas.

Aspectos Éticos

Se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki, las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud, y las recomendaciones de la Ley General de Salud del título quinto correspondiente a investigación en salud. El estudio se consideró categoría III (investigación con riesgo mayor que el mínimo) por tratarse de un ensayo clínico en el que se empleó un procedimiento aleatorio para la selección de los pacientes, se requirió de extracción sanguínea para la medición de las variables, se empleó una medida terapéutica con medicamento y un grupo control con placebo.

RESULTADOS

Durante el período comprendido de enero a julio del 2009 se realizaron 81 cirugías cardíacas con empleo de circulación extracorpórea en 81 pacientes respectivamente, un total de 52 pacientes fueron incluidos y se asignaron de manera aleatoria para recibir una de las modalidades de intervención: metilprednisolona (Grupo A) o solución salina 0.9% (Grupo B), asignándose 27 pacientes para el Grupo A y 25 pacientes para el grupo B.

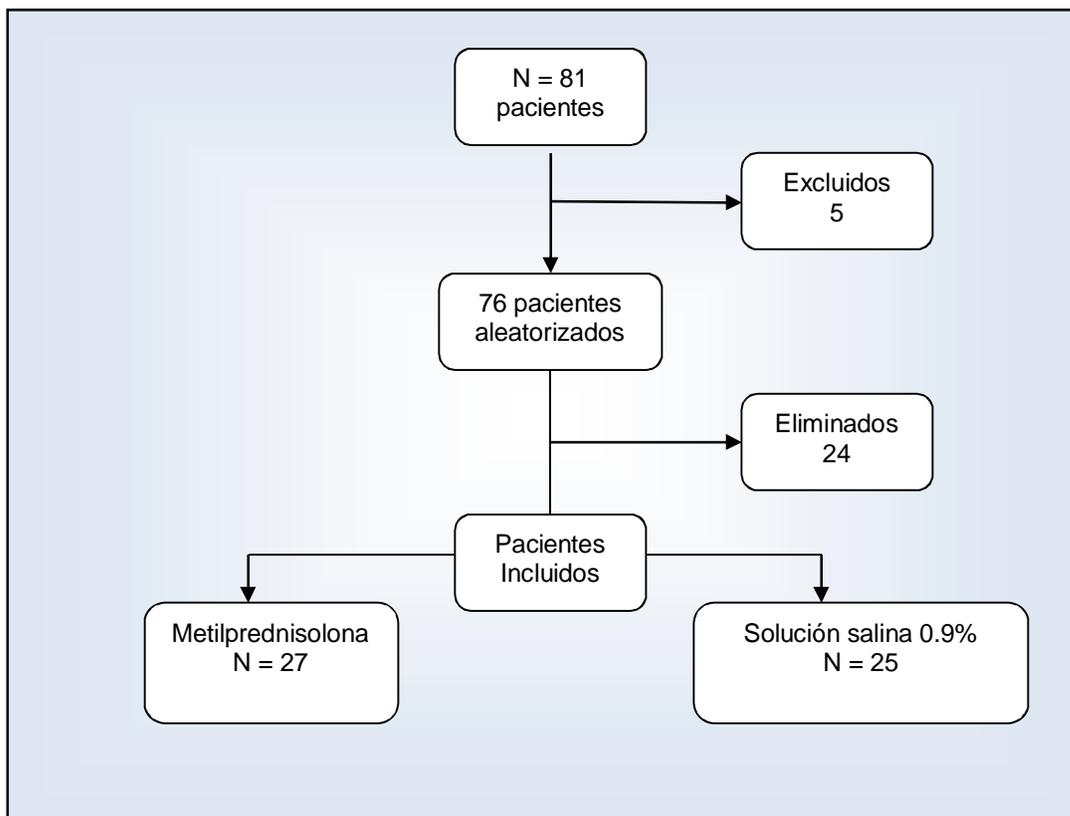


Fig. 1. Distribución de los pacientes en el periodo de estudio.

Las causas de exclusión de los 5 pacientes fueron las siguientes: por hipertensión arterial sistémica 2 pacientes, por datos clínicos de neumonía 1 paciente, por datos sugestivos de insuficiencia renal aguda 2 pacientes. Se eliminaron 24 pacientes que representaron el 29% de pérdidas del total de pacientes incluidos, los motivos de su eliminación fueron por datos incompletos para la medición de variables: falta de medición de FE y FA ecocardiográfica en el postquirúrgico 6 pacientes, falta de realización de química

sanguínea en los horarios programados 12 pacientes, uresis horaria mal cuantificada 6 pacientes.

En cuanto a las características generales de los pacientes la mediana de la edad, del sexo y de los tiempos de CEC fueron similares para ambos grupos de tratamiento. El sexo masculino fue el más frecuente para ambos grupos de estudio. La comunicación interventricular fue el tipo de malformación cardiaca más frecuente y de acuerdo al análisis diferencial con chi cuadrada de Pearson no hubo significancia estadística entre los grupos. El score Z (peso/edad) del grupo placebo sobrepasó dos desviaciones estándar por debajo de la media pero al tomar este corte entre los grupos no hubo diferencia significativa. El análisis de tiempo de CEC entre los grupos tampoco mostró diferencia significativa. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes de acuerdo al grupo de estudio.

Característica	Metilprednisolon a (Grupo A) N = 27	Solución Salina 0.9% (Grupo B) n = 25	Valor de p ^
Edad, meses	11(0.2-84)	14 (0.3-51)	> 0.05
No. sexo masculino (%)	17 (63)	16 (64)	>0.05
Tipo de malformación cardiaca n (%)			
CIV*	13 (48)	10 (40)	>0.05
Score Z peso/edad**	-1.35 (-5.5-7.8)	-2.2 (-7.2-3.8)	>0.05
Tiempo de CEC**	89 (35-302)	88 (23-185)	>0.05 π

* CIV: Comunicación interventricular. ** Valores expresados en mediana, intervalo min-max.

^ chi-cuadrada de Pearson y prueba exacta de Fisher. π chi-cuadrada de Mantel-Haenszel.

Valoración cardiaca

Comparando ambos grupos de tratamiento, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las fracciones de expulsión cardiaca tomadas en el post operatorio. Los pacientes que recibieron esteroide mostraron un menor gradiente de oxígeno alveolo-

arterial después de la cirugía al momento de su ingreso a las unidades de cuidados intensivos, pero la diferencia entre los grupos no fue significativa. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Valores post quirúrgicos de las fracciones de expulsión cardiaca y DA-aO₂ en cada grupo de tratamiento.

Tipo	Grupo A (n= 27)	Grupo B (n= 25)	Valor de p*
Fracción de eyección	71 (60-79)	69 (62-73)	0.112
Fracción de acortamiento	34.5 (25-46)	32 (28-40)	0.110
Diferencia de oxígeno alveolo-arterial.	226 (128-315)	266 (156-415)	0.011

Valores expresados en mediana, intervalo.
*U de Mann-Whitney.

Comparando las fracciones de eyección y acortamiento cardiaco antes y después de la medida de intervención no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Fracciones de expulsión cardiaca y diferencia de oxígeno alveolo-arterial antes y después de la medida de intervención en cada grupo.

Tipo	Grupo A (n= 27)		Valor de p*	Grupo B (n= 25)		Valor de p*
	Preqx	Postqx		Preqx	Postqx	
Fracción de eyección	68 (58-78)	71 (60-79)	0.208	68 (53-75)	69 (62-73)	0.154
Fracción de acortamiento	35 (26-39)	34.5 (25-46)	0.040	35 (27-43)	32 (28-40)	0.064

Valores expresados en mediana, intervalo.
*Prueba de Wilcoxon.

Valoración renal

Las variables de función renal basal para cada uno de los grupos en relación a la mediana de la uresis horaria y creatinina sérica no mostraron datos de falla renal, así mismo, al comparar estos valores basales entre los grupos no se observó diferencia significativa. De la creatinina basal del grupo A el valor máximo de 1.2 mg/dl correspondió a un recién nacido del sexo masculino de 28 días de vida. El valor máximo de creatinina basal para el grupo B de 0.8 mg/dl también correspondió a un recién nacido masculino de un día de vida.

Cuadro 4. Variables de función renal basal de cada uno de los grupos de estudio.

Tipo	Grupo A (n= 27)	Grupo B (n= 25)	Valor de p*
Uresis horaria basal, ml/kg/h	2.1 (0.9-6.6)	2.3 (0.9-4.5)	0.196
Creatinina sérica basal, mg/dl	0.4 (0.3-1.2)	0.4 (0.3-0.8)	0.333

Valores expresados en mediana, intervalo.

*U de Mann-Whitney.

Al comparar los valores basales de uresis horaria y creatinina sérica con los obtenidos a las 24 h post quirúrgicas para cada uno de los grupos, observamos que los pacientes del grupo placebo tuvieron mejores volúmenes urinarios a las 24 h post quirúrgicas con un valor de p significativo en 0.047. (Cuadro 5)

Al analizar los volúmenes urinarios y creatinina sérica de las 24 h post quirúrgicas entre los grupos con prueba de U de Mann-Whitney no se demostró diferencia significativa, se obtuvo un valor de p 0.196 para la uresis horaria y un valor de p 0.333 para la creatinina sérica.

Cuadro 5. Uresis y creatinina sérica en cada grupo antes y después de la medida de

Tipo	Grupo A (n= 27)		Valor de p*	Grupo B (n= 25)		Valor de p*
	Basal	24 h Postqx		Basal	24 h Postqx	
Uresis horaria, ml/kg/h	2.1 (0.9-6.6)	2.5 (1-6.7)	0.157	2.3 (0.9-4.5)	3.8 (0.3-6.3)	0.047
Creatinina sérica, mg/dl	0.4 (0.3-1.2)	0.5 (0.3-1.0)	0.432	0.4 (0.3-0.8)	0.5 (0.3-4)	0.180

intervención.

Valores expresados en mediana, intervalo. *Prueba de Wilcoxon.

Respecto a la evolución post quirúrgica de los pacientes y en relación a las variables de función renal, observamos que los pacientes del grupo placebo tuvieron mejores volúmenes urinarios y al analizar este resultado entre los grupos se obtuvo un valor significativo de p 0.035 para la uresis horaria de las 12 h post quirúrgicas. (Cuadro 6)

Los valores máximos de creatinina sérica reportados en el grupo A al ingreso a terapia intensiva, a las 12 y a las 24 h post quirúrgicas correspondieron al mismo paciente recién nacido masculino de 28 días de vida en quien se reporto una creatinina basal de 1.2 mg/dl. En el grupo B se reporta un valor máximo de creatinina sérica a las 12 h post quirúrgicas de 1.1 mg/dl, este valor correspondió a una paciente femenina de 4 meses de edad. A las 24 horas post quirúrgicas un paciente del sexo femenino de 1 año 7 meses de edad del grupo placebo se registró con creatinina de 4 mg/dl a las 24 h post quirúrgicas, este valor sugiere falla renal aguda de acuerdo a los criterios RIFLE por lo que será discutido en el capítulo de discusiones. (Cuadro 6).

Cuadro 6. Uresis y creatinina sérica en cada grupo en las primeras 24 horas post quirúrgicas.

Medición		Grupo A (n= 27)	Grupo B (n= 25)	Valor de p*
Uresis horaria ml/kg/h	Ingreso a terapia	2.1 (1.1-8.1)	3.2 (1-4.2)	0.104
	12 h	2.4 (1.8-6.5)	4.3 (0.9-6.5)	0.035
	24 h	2.5 (1-6.7)	3.8 (0.3-6.3)	0.196
Creatinina sérica mg/dl	Ingreso a terapia	0.5 (0.3-1.4)	0.4 (0.3-0.6)	0.688
	12 h	0.5 (0.4-1.2)	0.5 (0.3-1.1)	0.137
	24 h	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.3-4)	0.333

Valores expresados en mediana, intervalo.

*U de Mann-Whitney.

Se presentaron dos defunciones, una en cada grupo de estudio. La defunción del grupo A fue en un paciente con diagnóstico de tronco arterioso, la muerte ocurrió en la sala de cirugía y se atribuyó a laceración de la orejuela de la aurícula derecha. La defunción en el grupo B fue en un paciente con transposición de grandes arterias y se atribuyó a choque cardiogénico. En dos pacientes del grupo B no se midió la fracción de eyección y fracción de acortamiento cardíaco, en un paciente la causa fue por re intervención quirúrgica y en el otro paciente por contractilidad basal al realizarse el estudio eco cardiográfico.

Valoración pulmonar y efectos adversos.

No se registró daño pulmonar agudo en ninguno de los grupos de estudio de acuerdo a la escala de daño pulmonar. Tres pacientes del grupo A tuvieron hiperglucemia efecto que se considero como adverso a la administración de metilprednisolona.

DISCUSIÓN

La terapia corticosteroide en pacientes sometidos a cirugía cardíaca es una de las medidas empleadas para atenuar la respuesta inflamatoria sistémica ocasionada por el mecanismo de circulación extracorpórea. Pocos estudios han evaluado la utilidad clínica de su empleo y en cuanto a la función del corazón, pulmón y riñones no hay registro de estudios previos. Así mismo, en población pediátrica el tipo de corticosteroide, la dosis e intervalo entre las mismas no se ha especificado con claridad.

Por tipo de malformación la comunicación interventricular fue la más frecuente, sin embargo, en la mayoría de los casos ésta se acompañó de otras malformaciones como persistencia del conducto arterioso, atresia de la válvula pulmonar, comunicación interauricular, arco aórtico, estenosis de la válvula pulmonar y coartación aórtica. Solo en 5 pacientes del grupo A (18%) y en 3 pacientes del grupo placebo (12%) la CIV fue pura, no se realizó análisis inferencial con este dato por tratarse de la minoría y respecto a las otras cardiopatías asociadas no se determinó una asociación causal pues además existieron combinaciones entre los defectos ya descritos. El score Z del peso para la edad del grupo placebo resultó más alterado en relación al grupo tratado con metilprednisolona y esto pudo haber influido en la falla renal presentada en un paciente perteneciente a este grupo. No se recabaron otras medidas somatométricas que hubieran sido de utilidad para un mejor diagnóstico nutricional.

Los resultados de este estudio al emplear metilprednisolona en dos dosis de 5 mg/kg/dosis antes y durante la cirugía cardíaca contra placebo (SS0.9%) demuestran que la función cardíaca a través de la fracción de eyección y fracción de acortamiento no se modifica con el tratamiento esteroide. Hay reportes de que el tratamiento esteroide atenúa específicamente la expresión de marcadores de inflamación miocárdica, la apoptosis de cardiomiocitos y la degradación miocárdica de troponina,³⁰ con estos cambios y a pesar de que las fracciones se encuentran dentro de valores normales en ambos grupos, nosotros esperábamos que los pacientes tratados con metilprednisolona tuvieran mejores fracciones de eyección y acortamiento cardíaco en el post operatorio. El hecho de que los pacientes de

ambos grupos hayan tenido las fracciones dentro de valores normales se explica en que la mayoría de los pacientes fueron ingresados a cirugía en un estado hemodinámico estable, sin falla cardíaca; así mismo, al egresar de quirófano la mayoría de pacientes recibió apoyo aminérgico. Otra posibilidad que podría explicar la ausencia de un efecto notable del tratamiento esteroide sobre la función cardíaca es que la población incluida en este estudio fue heterogénea en cuanto a los tipos de cardiopatía, maniobras quirúrgicas, estrategias de circulación extracorpórea y cuidados post operatorios. La evaluación ecocardiográfica no fue un procedimiento estandarizado entre los cardiólogos participantes y tampoco se analizó la variabilidad inter observador, esto también pudo haber influido en nuestros resultados.

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno se utiliza para valorar la gravedad de la alteración del intercambio gaseoso. El gradiente A-a se considera normal cuando es inferior a 10 mmHg en relación a sujetos jóvenes sanos que respiran a nivel del mar.³⁷ Valores por arriba de 10 mmHg permite sospechar de insuficiencia respiratoria asociada a daño en el parénquima pulmonar o en el lecho pulmonar; entre las causas más frecuentes se encuentran la neumonía, el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el neumotórax, la tromboembolia pulmonar, la fibrosis pulmonar y la insuficiencia cardíaca izquierda. Ajustando el cálculo del gradiente de oxígeno A-a a la altitud de la ciudad de México, en nuestro estudio encontramos que las diferencias de oxígeno alveolo-arterial fueron elevadas tanto para los que recibieron esteroide como para los que recibieron placebo, una posible explicación a estos valores es que las gasometrías fueron tomadas al momento del ingreso de los pacientes a terapia intensiva justo después de que recibieron ventilación con presión positiva manual durante el trayecto de quirófano a sala de terapia, consideramos que esta forma de ventilación proporcionó una fracción inspirada de oxígeno alta, una presión arterial de oxígeno elevada y consecuentemente diferencias de oxígeno-alveolo arterial altas sin asociarse precisamente a daño al parénquima o al lecho pulmonar. Aun teniendo ésta consideración, hacemos notar que los pacientes que recibieron metilprednisolona tuvieron un menor gradiente de oxígeno alveolo arterial en comparación al grupo placebo y aunque la diferencia entre los grupos no fue significativa, este resultado puede deberse a que los corticosteroides disminuyen la expresión de marcadores inflamatorios sistémicos y miocárdicos mejorando el índice de liberación de oxígeno.^{10,30}

Las medidas basales de la uresis horaria y creatinina sérica para cada uno de los grupos de estudio no mostraron datos de falla renal y al compararlos entre sí no hubo diferencia significativa. El valor máximo de creatinina sérica para el grupo A de 1.2 mg/dl correspondió a un paciente del sexo masculino de 28 días de vida, este valor se considera normal siempre y cuando la muestra hubiera sido obtenida del cordón umbilical, sin embargo, al haber sido obtenido de vía periférica es muy probable que este paciente ya haya estado cursando con datos de falla renal al momento de su ingreso al estudio. El valor máximo de creatinina basal para el grupo B de 0.8 mg/dl correspondió a un recién nacido del sexo masculino y éste valor se consideró como alto pero dentro del rango de valores esperados para edad y sexo.

Al comparar la uresis horaria basal con la obtenida a las 24 h post quirúrgicas observamos que los pacientes del grupo placebo tuvieron mejores volúmenes urinarios con un valor de p 0.047. Estos volúmenes urinarios elevados para el grupo placebo también se observaron al comparar entre grupos la uresis horaria al ingreso a terapia, a las 12 y a las 24 h post quirúrgicas. Este resultado es contrario al esperado en este estudio pues aunque el objetivo fue valorar si el daño o falla renal era menor en el grupo tratado con metilprednisolona nosotros esperábamos precisamente que el grupo tratado con este medicamento tuviera mejores volúmenes urinarios. Este resultado de poliuria en el grupo placebo lo atribuimos al manejo hídrico transquirúrgico y postquirúrgico de los pacientes, estos datos no fueron analizados debido a que la información fue inconsistente para cada uno de los pacientes.

Al paciente del grupo A mencionado anteriormente con reporte de creatinina basal de 1.2 mg/dl le corresponden también los valores máximos de creatinina reportados al ingreso a terapia intensiva, a las 12 h y a las 24 h post quirúrgicas de 1.4, 1.2 y 1.0 mg/dl respectivamente. Como se mencionó previamente, es posible que este paciente haya cursado con falla renal al momento de su ingreso al estudio, sin embargo, al observar que los valores séricos de creatinina disminuyeron para las 12 y 24 h post quirúrgicas es posible que la creatinina elevada se haya debido a un deficiente manejo hídrico desde su ingreso a hospitalización antes de la cirugía. El valor máximo de creatinina sérica de 1.1 mg/dl a las 12

h post quirúrgicas del grupo B corresponde a una paciente femenina de 4 meses de edad, su creatinina basal fue de 0.6 mg/dl por lo que no reunió criterio para falla renal de acuerdo a la escala RIFLE. Así mismo, esta misma paciente para las 24 h postquirúrgicas su reporte de creatinina fue de 1 mg/dl.

El reporte de creatinina sérica de 4 mg/dl en el grupo B a las 24 h post quirúrgicas sugiere falla renal de acuerdo a la escala RIFLE ya que la creatinina basal para esta paciente fue de 0.5 mg/dl. Sin embargo, a las 12 h post quirúrgicas esta paciente tenía un valor de 0.5 mg/dl por lo que en 12 h la velocidad de incremento de la creatinina fue de 3.5 mg/dl, éste resultado se consideró erróneo pues incluso en casos extremos de nefrectomías bilaterales la velocidad de incremento de creatinina no es tan elevada. Consideramos que este hallazgo se debió a un posible error de laboratorio por equipo electrónico mal calibrado.

Tomando en cuenta el análisis y discusión de los resultados realizado en los párrafos anteriores podemos decir que respecto a la función renal no hubo casos de daño o falla renal de acuerdo a los criterios RIFLE para falla renal aguda. A este respecto mencionamos que la incidencia de falla renal aguda en patients sometidos a cirugía de corazón es relativamente baja hasta en 5% de los casos,⁴¹ esto podría explicar la ausencia de esta complicación en nuestra población de estudio pues se trató de un ensayo clínico con pequeño tamaño de muestra.

Respecto a la función renal consideramos que estudios con un manejo transquirúrgico y post quirúrgico estandarizados sobre todo en relación al manejo de líquidos; así como estudios con criterios de selección más estrictos y mayor tamaño de muestra favorecerían un mejor análisis sobre falla renal aguda y la utilidad de los esteroides en este tipo de procedimientos.⁴²

Existen reportes indicando que la metilprednisolona se concentra mejor en los pulmones en comparación a otros esteroides debido a que tiene un mayor volumen de distribución, la vida media de permanencia es más prolongada y su grado de retención es mayor sobre el epitelio alveolar.⁴³ En nuestro estudio no hubo cambios pulmonares post operatorios sugestivos de daño pulmonar en el grupo tratado con placebo pero tampoco lo hubo en el grupo que recibió la metilprednisolona. Esta falta de respuesta a los esteroides es probable que también se deba a la heterogeneidad de la población estudiada o al corto periodo de seguimiento post operatorio.

Se menciona que la respuesta celular a los corticosteroides es el resultado de la interrelación de factores como: 1) la concentración de la hormona en estado libre; 2) la potencia relativa de la hormona (influenciada por su actividad biológica, afinidad del complejo glucocorticoide-receptor en el núcleo), y 3) la habilidad de la célula a recibir y traducir la señal hormonal.⁴⁴ Los glucocorticoides endógenos no son siempre efectivos en suprimir la respuesta inflamatoria sistémica aun cuando el grado de cortisolemia frecuentemente correlaciona con la severidad de la enfermedad y tasa de mortalidad.⁴⁵ La falla en suprimir la inflamación podría deberse a la resistencia tisular a los corticosteroides y a un nivel y duración de glucocorticoides endógenos inadecuados.⁴⁶ El incremento de niveles sanguíneos de cortisol en pacientes con proceso inflamatorio refleja el bloqueo de la actividad de los esteroides o de su transporte. En esta situación, una dosis pequeña de corticosteroide exógeno sería suficiente para incrementar su nivel sanguíneo y así facilitar su transporte al interior de la célula y obtener el efecto deseado.⁴⁷ Este efecto no fue observado con la dosis propuesta en nuestro estudio por lo que nuestros resultados se suman a la controversia de definir la dosis e intervalo óptimos de corticosteroide en el manejo de este tipo de pacientes.

Respecto a la seguridad de la metilprednisolona, la hiperglucemia fue el único efecto adverso identificado y su incidencia fue relativamente baja (11%). Las defunciones reportadas no se asociaron a la medicación con corticosteroide ya que se reportó una en cada grupo de estudio y fueron atribuidas a complicaciones propias de la cirugía. Hacemos notar que nuestro periodo de seguimiento fue tan solo las primeras 24 horas postquirúrgicas

por lo que estudios de mayor periodo de seguimiento post operatorio serían de utilidad para definir la tasa de mortalidad con este tipo de intervenciones.

Con los datos obtenidos en este estudio no podemos concluir definitivamente que el tratamiento esteroides no ofrece ventajas clínicas sobre el tratamiento placebo, tampoco podemos descartar la posibilidad que otra dosis simples o múltiples de esteroides sean tan efectivas como la dosis propuesta en nuestro estudio. El pequeño tamaño de muestra es otra limitación significativa del estudio y la falta de análisis de variables de confusión como la hipertensión pulmonar, síndromes congénitos asociados, pinzamiento aórtico, grado de hipotermia, técnica quirúrgica empleada, tiempo de cardioplejía, solución cardiopléjica, balance hídrico, tratamiento diurético y apoyo aminérgico, que no se analizaron por inconsistencias de la información entre cada uno de los pacientes; son factores que influyen sobre el análisis de resultados sobre todo en ensayos clínicos pequeños como el nuestro. Enfatizamos la necesidad de estudios multicéntricos, de mayor tamaño de muestra y con criterios de selección más estrictos que permitan confirmar nuestros hallazgos o apoyen la hipótesis de que los pacientes pediátricos operados de cirugía de corazón y circulación extracorpórea tendrán una mejor función cardiaca y menor daño pulmonar y renal si son tratados con metilprednisolona antes y durante el procedimiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

El tratamiento con metilprednisolona a dosis de 5 mg/kg/dosis antes y durante la cirugía de corazón y circulación extracorpórea de niños con cardiopatía congénita, parece no tener efecto en mejorar la función cardíaca y prevenir el daño pulmonar y renal en comparación con pacientes tratados con placebo. Estudios con mayor tamaño de muestra y criterios de selección más estrictos permitirá hacer aseveraciones más precisas sobre la utilidad o no del tratamiento corticosteroide en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Hoffman J. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 155-165.
2. Hoffman J. (1990). Cardiopatías congénitas: Incidencia y herencia En: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica: Cardiopatías Congénitas*, ed. Interamericana McGraw-Hill, España. pp. 23-42.
3. Behrman R, Kliegman R, Jenso H. (2004): *Cardiopatías Congénitas*. En: *Nelson Tratado de Pediatría*, ed. Elsevier, España. pp. 1499-1502.
4. Santamaría H, Gómez M (2001). *Cardiopatías congénitas*. En: *Cardiología neonatal*. Ed DEM, México. pp. 55-171.
5. Santamaría H, Gómez M. (2004). *Cardiopatías congénitas*. En: *Programa de actualización continua en Neonatología – 1*, ed. Intersistemas, México. pp. 1-75.
6. Alva E. Comprensión y diagnóstico de las cardiopatías congénitas complejas II. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 459-466.
7. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>
8. García H, Ramos A, Villegas R, Rodríguez L. Sobrevida al egreso hospitalario de recién nacidos con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía cardíaca o cateterismo intervencionista. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 311-319.
9. Wan S, LeClere JL, Viencent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112: 676-692.

10. Chaney M. Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass: A Review of Clinical Investigations. *Chest* 2002;121:921-931.
11. Martin T, Tomislav M, Ludwig VS, Jurg F, Edith S, Marko T, et al. Acute Lung Injury During Cardiopulmonary Bypass: Are the Neutrophils Responsible?. *CHEST* 1995; 108:1551-56.
12. Liu K, Glidden D, Eisner M, Parsons P, Ware L, Wheeler A, et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2007; 35:2755–2761.
13. [Brtko M](#), [Lonský V](#), [Kunes P](#), [Dominik J](#), [Kubíček J](#). The post-perfusion syndrome after operations performed with extracorporeal circulation. *Acta Medica* 1999;42:13-6.
14. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, et al. Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:111–118.
15. Onoe M, Magara T, Yamamoto Y, et al. Modified ultrafiltration removes serum interleukin-8 in adult cardiac surgery. *Perfusion* 2001;16:37–42.
16. Schermerhorn ML, Tofukuji M, Khoury PR, et al. Sialyl Lewisx oligosaccharide preserves cardiopulmonary and endothelial function after hypothermic circulatory arrest in lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:230–237.
17. Kawamura T, Inada K, Nara N, et al. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27:545–548.
18. Chaney MA, Durazo-Arvizu RA, Nikolov MP, et al. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:561–569.

19. Dietzman RH, Lunseth JB, Goott B, et al. The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass: a review of 427 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975;69:870–873.
20. Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures?. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:165–172.
21. Toledo-Pereyra LH, Lin CY, Kundler H, et al. Steroids in heart surgery: a clinical double-blind and randomized study. *Am Surg* 1980;46:155–160.
22. Niazi Z, Flodin P, Joyce L, et al. Effects of glucocorticosteroids in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 1979;76:262–268.
23. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, et al. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1490–1495.
24. Wan S, DeSmet JM, Antoine M, et al. Steroid administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? *Ann Thorac Surg* 1996;61:674–678.
25. Amanullah M. Is prophylactic administration of steroids of benefit to children undergoing cardiac surgery?. *Thorac Surg* 2004;3:499-502.
26. Chechia PA, Backer CL, Bronicki RA, Baden HP, Crawford SE, Green TP, Mavroudis C. Dexamethasone reduces postoperative troponin levels in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 2003;31:1742–5.
27. Mott AR, Fraser Jr CD, Kusnoor AV, Giesecke NM, Reul GJ Jr, Drescher KL, Watrin CH, Smith EO, Feltes TF. The effect of shortterm prophylactic methylprednisolone on

- the incidence and severity of postpericardiotomy syndrome in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1700–6.
28. Lindberg L, Forsell C, Jogi P, Olsson AK. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2003;90:728–32.
 29. Varan B, Tokel K, Mercan S, Donmez A, Aslamaci S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr Cardiol* 2002;23:437–41.
 30. Schroeder VA, Pearl JM, Schwartz SM, Shanley TP, Manning PB, Nelson DP. Combined steroid treatment for congenital heart surgery improves oxygen delivery and reduces postbypass inflammatory mediator expression. *Circulation* 2003;107:2823–8.
 31. Motsay GJ, Alho A, Jaeger T, et al. Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results. *Fed Proc* 1970; 29:1861–1873.
 32. Thompson MA, Broadbent MP, English J. Plasma levels of methylprednisolone following administration during cardiac surgery. *Anaesthesia* 1982; 37:405–407.
 33. Thompson MA, Broadbent MP. Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1980; 35:345–353.
 34. Whitlock R, Chan S, Devereaux P, Sun J, Rubens F, Thorlund K, Teoh K. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart J* 2008; 29:2592-2600.
 35. Skinner J, Alverson D, Hunter S. (2000): *Echocardiography for the neonatologist*. Ed. Churchill Livingstone, E.U. pp: 55-56.

36. Hernández P, Grifé A, De La Garza V. Escalas para evaluar la mortalidad de pacientes con trauma y síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. *Sal Pub Mex* 1997; 39:201-206.
37. Ferguson N, Frutos-vivar F, Esteban A, Fernández P, Aramburu J, Nájera L, Stewart T. Acute respiratory distress syndrome: Underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005; 33: 2228-2234.
38. Murray JF, Matthay MA et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720-723.
39. Kellum J. Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 2008;36:141-145.
40. Pagano M, Gauvreau K. (1993). Hypothesis testing. En: *Principles of biostatistics*. Ed. Belmont, Duxbury Press, pp 211-234.
41. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, Pettila V. Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification. *Ann Thorac Surg* 2006;81:542– 6.
42. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597– 605.
43. Jantz MA & Sahn AS. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Resp Critical Care Med* 1999. 160; 1079-1100.
44. Bamberger CM, Shulte HM & Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocrine Reviews* 1996; 17: 245-261.
45. Meduri GU, Carratu P & Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *European Resp J* 2003. 42 (Suppl I): I-57-I-64.

- 46.** Briegel J, Forst H, Hellinger H & Haller M. Contribution of cortisol deficiency to septic shock. *Lancet* 1991; 338: 507-508.
- 47.** Fernández A, Zin W, Rocco P. Corticosteroids in acute respiratory distress syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 147:159.

ANEXO 1

Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

México, DF a _____ de _____ de _____.

Título del proyecto:

“EFICACIA DE LA METILPREDNISOLONA PARA MEJORAR LA FUNCIÓN CARDIACA Y PREVENIR EL DAÑO PULMONAR Y RENAL EN NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA DE CORAZÓN Y CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”

Propósito del estudio.

Las malformaciones del corazón son un padecimiento frecuente en la infancia y una causa frecuente de mortalidad infantil. La mayoría de estos padecimientos deben corregirse mediante un procedimiento quirúrgico. Para llevar a cabo este procedimiento es necesario emplear un mecanismo que permite que la sangre circule fuera del organismo, a este mecanismo se le conoce como circulación extracorpórea (CEC). La CEC puede causar una inflamación en el organismo que afecte al corazón, los pulmones y los riñones. Diversas técnicas y tratamientos se han empleado a través de los años para disminuir esta inflamación, la metilprednisolona es uno de los medicamentos empleados con este propósito.

Por medio de la presente le hacemos una invitación para que su hijo(a) participe en un estudio de investigación que se lleva a cabo en niños y niñas de 1 día de vida a 10 años de edad que son operados del corazón con empleo de CEC en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El objetivo de este estudio es determinar si el tratamiento con metilprednisolona mejora la función del corazón y previene la afección pulmonar y renal en niños sometidos a cirugía de corazón y CEC.

La invitación que le ofrecemos para participar es porque su hijo(a) tiene una malformación en el corazón que va ser corregida mediante cirugía con empleo de CEC por lo que pensamos que su hijo(a) puede ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, otros 55 padres de familia serán invitados para que sus hijos participen en el estudio. Su participación en este estudio es completamente voluntaria, por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar. Si usted desea que su hijo(a) participe ocurrirá lo siguiente:

Procedimientos

1. Se tomarán 4 muestras de sangre por cada participante, cada una de 3 mililitros: 1) Antes de la cirugía. 2) Después de la cirugía a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) o la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP). 3) A las 12 horas de realizada la cirugía y 4) a las 24 horas de realizada la cirugía. Nos tardaremos aproximadamente 3 minutos en tomarle la muestra. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición de la creatinina para valorar la función renal y una gasometría arterial para valorar el oxígeno en su sangre. Los resultados serán analizados a su debido tiempo y posteriormente archivados en su expediente.
2. De los estudios de gabinete se realizará un eco cardiograma por cada paciente después de la cirugía. Se tomara también una radiografía de tórax después de la cirugía. El propósito de realizarle estos estudios es para conocer sus condiciones generales de salud antes y después de la cirugía y obtener datos de la funcionalidad del corazón, pulmón y riñones.
3. Si su hijo(a) llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, su hijo(a) recibirá el tratamiento y el seguimiento necesario por personal especializado en el mismo hospital.

Intervención.

Para poder probar la eficacia del tratamiento es necesario compararlo con otros participantes que no reciban el medicamento de tal manera que la mitad de los pacientes que decidan participar recibirá el medicamento metilprednisolona en dos dosis una antes de la cirugía y otra durante la cirugía, la administración será por vía intravenosa a través de la venoclisis. La otra mitad de pacientes recibirá solamente una cantidad de suero de acuerdo al peso del paciente y que no representa beneficio o daño alguno sobre el estado de salud del niño(a).

Posibles riesgos y molestias.

- Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas, en algunas ocasiones el procedimiento para tomarle la muestra puede causar un poco de dolor o una discreta molestia y es posible que se le pueda formar un moretón.
- El estudio de ecocardiograma consiste en colocar un sensor sobre su pecho el cual emite ondas sonoras que se registran en forma de imagen sobre una pantalla, mediante estas imágenes se determina la función del corazón, es un procedimiento que no causa molestias ni dolor. Así mismo, la radiografía de tórax consiste en colocar una placa sobre la espalda de su hijo y mediante emisión de rayos X se registra una imagen, es procedimiento tampoco causa molestia o dolor al paciente.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

- No recibirá ningún pago por aceptar que su hijo(a) participe en el estudio ni implica gasto alguno para usted.
- Los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que se le realicen a su hijo(a) servirán para proporcionarle información sobre su estado de salud y eso podría representar un beneficio para usted.
- Existe la posibilidad de que este tratamiento mejore la función del corazón y disminuya el daño a los pulmones y los riñones después de la cirugía.

Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de que su hijo(a) participe o no en el estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión. Si le llegamos a proporcionar información nueva, también le pediremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

Participación o retiro.

Su decisión para que su hijo(a) participe en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo(a) no participe, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica en dicha institución. Esto es, no afectará su relación con el IMSS y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea que su hijo(a) participe y posteriormente cambia de opinión, usted puede decidir que su hijo(a) abandone el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que su hijo(a) tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla a su hijo(a) (su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y estudios de gabinete para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, el médico encargado de su paciente en la UCIN o en la UTIP y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su hijo(a) sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información sobre su hijo(a) o a la información que usted nos proporcione durante su participación, al menos de que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o bienestar o si la ley lo requiere.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo(a). Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. José Vicente Estrada Flores que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 55 35 22 98 65 o 56 27 69 00 (Ext.22214), en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ubicada en el cuarto piso del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. También tiene a su disposición el teléfono del médico residente de pediatría que participa en el estudio: 55 32 68 8482, podrá recibir atención de las 08:00 a 16:00 horas de lunes a viernes.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

A t e n t a m e n t e.

(Padre o tutor)

(Madre o tutor)

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que el/ella entiende la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el Carta de Consentimiento Informado

Fecha: día _____ mes _____ año _____

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1
Parentesco con participante: _____

Firma del Testigo 1
Fecha: día _____ mes _____ año _____

Nombre del Testigo 2
Parentesco con participante: _____

Firma del Testigo 2
Fecha: día _____ mes _____ año _____

Anexo 2

Escala de daño pulmonar^{36,37}

Parámetro	Hallazgo	Valor
Consolidación en la radiografía de tórax	Sin consolidación alveolar	0
	Consolidación alveolar confinada a 1 cuadrante.	1
	Consolidación alveolar confinada a 2 cuadrantes.	2
	Consolidación alveolar confinada a 3 cuadrantes.	3
	Consolidación alveolar confinada a 4 cuadrantes.	4
Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂)	PaO ₂ /FIO ₂ > 300	0
	PaO ₂ /FIO ₂ 225 - 299	1
	PaO ₂ /FIO ₂ 175 - 224	2
	PaO ₂ /FIO ₂ 100 - 174	3
	PaO ₂ /FIO ₂ < 100	4
PEEP (cuando esta ventilado)	PEEP ≤ 5 cm H ₂ O	0
	PEEP 6 - 8 cm H ₂ O	1
	PEEP 9 - 11 cm H ₂ O	2
	PEEP 12 - 14 cm H ₂ O	3
	PEEP ≥ 15 cm H ₂ O	4
Distensibilidad pulmonar (cuando esta disponible)	Distensibilidad ≥ 80 mL/cm H ₂ O	0
	Distensibilidad 60 - 79 mL/cm H ₂ O	1
	Distensibilidad 40 - 59 mL/cm H ₂ O	2
	Distensibilidad 20 - 39 mL/cm H ₂ O	3
	Distensibilidad ≤ 19 mL/cm H ₂ O	4

Anexo 3

Criterios RIFLE para Insuficiencia Renal Aguda (IRA) ³⁹

Categoría	Criterios de Filtrado Glomerular (FG)	Criterios de Flujo Urinario (FU)	
Riesgo	Creatinina incrementada x1,5 o FG disminuido > 25%	FU < 0,5ml/kg/h x 6 hr	Alta Sensibilidad
Daño	Creatinina incrementada x2 o FG disminuido > 50%	FU < 0,5ml/kg/h x 12 hr	
Falla	Creatinina incrementada x3 o FG disminuido > 75%	FU < 0,3ml/kg/h x 24 hr o Anuria x 12 hrs	
Loss (Pérdida)	IRA persistente = completa pérdida de la función renal > 4 semanas		
ESKD (IRC)	Insuficiencia Renal Estadio Terminal (> 3 meses)		

FG: Filtrado Glomerular

IRA: Insuficiencia Renal Aguda

ESKD (End Stage Kidney Disease): IRC (Insuficiencia Renal Estadio Terminal)