



AUTÓNOMA

UNIVERSIDAD NACIONAL

DE MÉXICO

**Instituto Nacional de Perinatología
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”
Subdirección de Neonatología.**

**MONOGRAFIA DEL USO DE
HIDROCORTISONA POST-NATAL TEMPRANA PARA
LA PREVENCIÓN DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIEN NACIDOS
PRETERMINOS MENORES DE 32 SEMANAS DE EDAD
GESTACIONAL.**

T E S I S

**Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. CRISTINA Ma ESPAÑA URRIOLA.



DR LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

DIRECTOR DE TESIS



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.

AUTORIZACION

**“MONOGRAFIA DEL USO DE
HIDROCORTISONA POST-NATAL TEMPRANA PARA
LA PREVENCIÓN DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIEN NACIDOS
PRETERMINOS MENORES DE 32 SEMANAS DE EDAD
GESTACIONAL”.**

DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
DIRECTOR DE TESIS.

DEDICATORIA.

A Cristo, porque estoy completamente convencida de que nada de esto fuera sido posible si no hubiera sido su Santa Voluntad.

A mi madre y a mi hermano, a quienes amo, por su inmenso sacrificio, por comprender mi ausencia y sobre todo porque gran parte del tiempo que le dediqué a la residencia les pertenecía solo a ellos.

Al Dr. Pimentel por devolverme en este año un tesoro tan preciado que extravié cuando tenían 26 años: mi salud.

A Laura y a la Dra. Aide Solis Herrera por demostrarme que los ángeles no andan en el cielo, deambulan a nuestro lado y se hacen llamar amigos.

Al Inper por darme una segunda oportunidad en el momento más angustiante de mi vida.

A la Dra Margarita Rocha y al Dr. Humberto Martínez por su amistad y apoyo incondicional y por creer en mí siempre.

A la familia Arias Amador y a la familia Contreras por brindarme el cariño de un hogar a kilómetros de distancia del mío.

A mí amado Tabasco, porque no me vio nacer ni crecer pero me adoptó como si fuera su hija.

A todos los recién nacidos por permitirme aprender en ellos y sobretodo a Camila por enseñarme en solo 12 horas de vida el significado de la palabra humildad.

AGRADECIMIENTOS.

A todos mis maestros del Instituto Nacional de Perinatología.

AL DR. LUIS FERNANDEZ CARROCERA.

AL DR. JOSE MANUEL DELGADILLO.

A LA DRA SILVIA ROMERO MALDONADO.

AL DR. GABINO YLLESCAS.

AL DR. ENRIQUE SEGURA CERVANTES.

A LA DRA. MARGARITA ROCHA.

AL DR. HUMBERTO MARTINEZ.

INDICE.

1. INTRODUCCION	1
2. TERAPIA POST-NATAL TEMPRANA CON HIDROCORTISONA	4
2.1 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL PULMÓN.	5
2.2 VENTAJAS DE LA HIDROCORTISONA SOBRE LA DEXAMETASONA.	6
2.3. HIDROCORTISONA POST-NATAL	10
2.4 HIDROCORTISONA Y PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL.	12
2.5 HIDROCORTISONA Y FUNCIÓN ADRENO CORTICAL.	13
2.5.1. FUNCION ADRENO CORTICAL.	14
2.5.2. DESARROLLO FETAL ADRENO CORTICAL	14
2.5.3 REGULACIÓN - DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISIS ADRENAL.	14
2.5.4. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN ADRENO CORTICAL.	17
2.6 HIDROCORTISONA Y NEURODESARROLLO.	19
2.6.1 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL CEREBRO.	19
2.7. HIDROCORTISONA Y RETINOPATIA DEL PREMATURO	22
3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.	23
3.1. DATOS GENERALES.	23
3. 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	23
3.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.	24
3.4. JUSTIFICACION	31
3.5. OBJETIVO GENERAL.	32
3.6. HIPOTESIS	32
3.7. DISEÑO DE ESTUDIO.	32
3.8. METODOLOGIA.	33
3.9. RECOLECCIÓN DE DATOS.	37
3.10. PLAN DE ANALISIS.	45
3.11. ASPECTO ETICOS.	45
3.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	45
3.5. ORGANIZACIÓN	45
3.6. FINACIAMIENTO.	46
3.7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	46

4. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	47
5. ANEXOS.	51

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN.

La displasia broncopulmonar fue descrita por primera vez por Northway y colaboradores en 1967, siendo definida como una lesión pulmonar con cambios radiológicos típicos, hallazgos patológicos en la autopsia debido a enfermedad pulmonar primaria, requiriendo prolongado suplemento de oxígeno y ventilación mecánica en los recién nacidos cercanos al término o a término con falla respiratoria aguda. Siendo la forma más severa de esta enfermedad el estadio IV, el cual persistía con una necesidad de oxígeno y de soporte ventilatorio más allá de los 28 días post-natales. ⁽¹⁾

Bancalari modificó esta aproximación al incluir los siguientes requerimientos:

- Soporte ventilatorio durante los tres primeros días.
- Signos respiratorios a los 28 días post-natales.
- Suplemento de oxígeno necesario para mantener una PaO₂ por encima de 50 torr a los 28 días post-natales.
- Y estudios más recientes propusieron que la necesidad de suplementar el oxígeno a los 28 días era por sí misma suficiente para el diagnóstico sin importar el nivel de PaO₂.⁽¹⁾

Y con la aparición de la “Nueva Displasia” caracterizada inicialmente por Hussian, se describen nuevos criterios diagnósticos. (Ver anexo Tabla 1)

La incidencia reciente de displasia moderada a severa varía de 29 al 42% en recién nacidos con peso menor de 1000 gramos. En el Instituto Nacional de Perinatología “Dr. Isidro Espinosa de los Reyes” la incidencia reportada durante el año 2007 fue del 32%, en la población de prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. La frecuencia de displasia disminuye a medida que aumenta la edad gestacional y el peso al nacimiento, siendo aproximadamente del 40% en recién nacidos de 24 a 25 semanas y menor del 10% en recién nacidos con edad gestacional mayor de 30 semanas ^{(1) (2)}.

De acuerdo con la primera descripción de Northway, la ventilación mecánica y la hiperoxia son los mayores factores de riesgo (Northway, Jr. *et al.* 1967b). Posteriormente se asoció con la inflamación pulmonar en un desequilibrio entre los mecanismos pro y anti-inflamatorios (Merritt *et al.* 1983, Groneck *et al.* 1994, Watterberg *et al.* 1996, Viscardi *et al.* 2004). Y luego se encontró que la exposición prenatal a infecciones ascendentes y la corioamnionitis elevaban el nivel de mediadores inflamatorios en el cordón umbilical y en la sangre fetal. Dicha respuesta inflamatoria se relacionó con el desarrollo posterior de displasia broncopulmonar ⁽¹⁾.

Numerosos eventos post-natales contribuyen al desarrollo de displasia. Entre ellos tenemos: El volutrauma durante la reanimación neonatal, el barotrauma, la ruptura pulmonar, el edema persistente de pulmón y las infecciones post-natales que conducen a una inadecuada cicatrización pulmonar ⁽¹⁾.

Además de lo previamente expuesto, varios estudios han demostrado que los recién nacidos pretérminos que tienen bajos niveles séricos de cortisol y muestran una respuesta disminuida a la ACTH después del nacimiento son susceptibles al desarrollo de displasia, debido a que la secreción de cortisol endógeno es esencial en el control de la inflamación. ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

También hay evidencia de susceptibilidad genética a la displasia. Ya que el polimorfismo de la proteína del surfactante SP-B y los genes del factor de necrosis tumoral alfa parecen aumentar el riesgo de aparición de la enfermedad pulmonar crónica. ⁽¹⁾

De acuerdo con las actuales revisiones, entre las estrategias de prevención más importantes tenemos:

- El uso de presión de distensión continua.
- Las bajas presiones inspiratorias pico.
- Los bajos volúmenes tidales.
- Las bajas concentraciones de oxígeno.
- La administración temprana de surfactante.
- Agentes antioxidantes.
- Oxido nítrico inhalado.
- Vitamina A.
- Glucocorticoides post-natales entre otros ⁽¹⁾.

Los recién nacidos pretérminos con displasia broncopulmonar tienen un aumento en el riesgo de rehospitalizaciones durante los primeros años de vida. La frecuencia de rehospitalización varía del 22 al 56% al primer año de edad y disminuye aproximadamente al 37% durante el segundo año. El aumento de la morbilidad que requiere rehospitalización es aún evidente entre los 8 y 10 años de edad en los niños nacidos con muy bajo peso comparado con los niños con peso al nacimiento normal. ⁽¹⁾

Las rehospitalizaciones recurrentes son principalmente debidas a problemas respiratorios tales como reactividad de las enfermedades de la vía aérea, bronquiolitis causada por el virus sincitial respiratorio y neumonía. ⁽¹⁾

En estudios de seguimiento los niños con severa displasia broncopulmonar han sido todavía encontrados por tener síntomas respiratorios, importante

obstrucción de la vía aérea y anomalías radiológicas persistentes en la edad escolar. De acuerdo a los estudios de casos y controles, los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento con displasia broncopulmonar tienen más alto riesgo de deterioro cognitivo y en el desarrollo motor durante los primeros años, los cuales persisten y posteriormente se manifiestan como problemas cognitivos, de percepción visual y motora y de desenvolvimiento en la escuela. ⁽¹⁾

CAPITULO 2. TERAPIA POST-NATAL TEMPRANA CON HIDROCORTISONA.

En general, la terapia post-natal con glucocorticoides para la prevención de la displasia broncopulmonar se divide en tres etapas que se enumeran a continuación:

Temprana: En las primeras 96 horas.

Moderadamente temprana: De 7 a 14 días.

Tardía: Después de tres semanas. ⁽¹⁾

La eficacia del tratamiento temprano comenzado antes de las 72 horas de vida ha sido evaluado en 19 estudios aleatorizados y revisados a través de un metanálisis, encontrándose que el tratamiento temprano disminuye significativamente el riesgo de displasia o de muerte a los 28 días de edad o a las 36 semanas de edad post-concepcional, además de disminuir la incidencia y necesidad de tratamiento de conducto arterioso persistente y de severa retinopatía del prematuro. ⁽¹⁾

Los efectos colaterales agudos incluyen hiperglicemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, sangrado gastrointestinal y perforación, infecciones, supresión en la secreción de cortisol y deterioro del crecimiento somático. El tratamiento temprano no tiene ningún efecto sobre la incidencia de hemorragia intraventricular y no hay una importante asociación con el aumento en el riesgo de leucomalasia periventricular en los recién nacidos tratados con hidrocortisona. ⁽¹⁾

Según las publicaciones realizadas por Rastogi y colaboradores en 1996, Romagnoli y colaboradores en 1999, Sinkin y colaboradores en el 2000, Stark y colaboradores en el 2001, Halliday y colaboradores en el 2003 el tratamiento temprano con dexametasona disminuye la necesidad de tratamiento con esteroides tardíos una vez que la displasia broncopulmonar se ha establecido. ⁽¹⁾

De acuerdo con siete estudios aleatorizados y un metanálisis el comienzo de los esteroides post-natales durante la segunda semana de vida disminuye significativamente la mortalidad y la displasia broncopulmonar a los 28 días de vida y a las 36 semanas. Los importantes efectos colaterales agudos asociados al tratamiento según los estudios realizados por Kari y colaboradores en 1993, Brozanski y colaboradores en 1995, Papile y colaboradores en 1998, Halliday y colaboradores en 2003 fueron hipertensión arterial, hiperglicemia, cardiomiopatía hipertrófica, supresión adreno-cortical, infección y sangrado gastrointestinal. ⁽¹⁾

El tratamiento tardío con esteroides, según los ensayos realizados por Kothadia y colaboradores en 1999, Halliday y colaboradores en el 2003 disminuyen el riesgo de displasia broncopulmonar o muerte a las 36 semanas de edad gestacional, el egreso con oxígeno a casa y la falla a la extubación. Este esquema aumenta el riesgo de hipertensión arterial y supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal pero no aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales o infecciones. (Wilson y colaboradores 1988, Cummings y colaboradores 1989, Halliday y colaboradores 2003b). ⁽¹⁾

2.1 EFECTOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN EL PULMÓN.

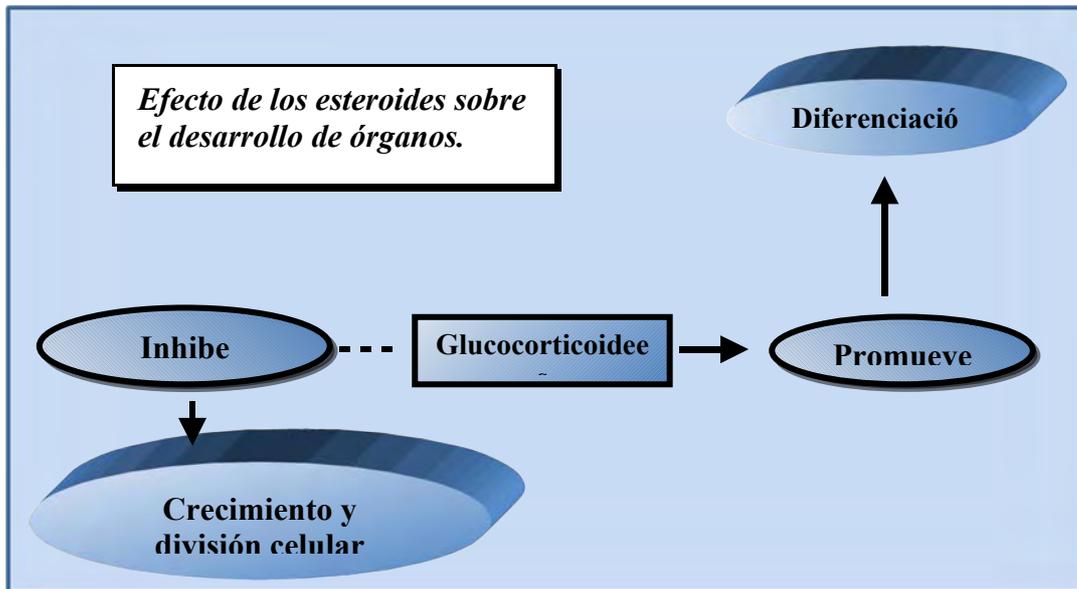
Los glucocorticoides actúan por vía intracelular a través de los receptores de glucocorticoides, los cuales están presentes en los tejidos fetales desde etapas tempranas de la gestación. El complejo glucocorticoide-receptor altera la trascrición de varios genes resultando en sobre-regulación o sub-regulación de los genes trascritores. El pulmón fetal humano se une al cortisol con una alta afinidad durante el segundo mes de gestación, causando altas concentraciones locales de glucocorticoides en el pulmón combinado con una alta expresión de receptor de glucocorticoide, sugiriendo que el glucocorticoide tiene un importante papel regulador en el desarrollo del pulmón. Los glucocorticoides aceleran la diferenciación del neumocito tipo II por sobrerregulación de la síntesis de fosfolípidos y proteínas del surfactante y por aumento en la secreción del complejo del surfactante. Los glucocorticoides aceleran el adelgazamiento de la pared alveolar y facilitan el efectivo intercambio de gas postnatal. ⁽¹⁾

De acuerdo a estudios en animales, los glucocorticoides estimulan la síntesis de enzimas antioxidantes en el pulmón y pueden así protegerlo contra daño oxidativo. Además inhiben el edema pulmonar después del nacimiento. ⁽¹⁾

En diversos ensayos, los esteroides prenatales disminuyen la acumulación de proteínas plasmáticas en el espacio intersticial pulmonar y alveolar. El mecanismo propuesto es que los glucocorticoides median la disminución de la resistencia vascular pulmonar y la regulación de la reabsorción de líquido. Después del nacimiento los esteroides disminuyen la inflamación en el pulmón del recién nacido pretermino. La dexametasona post-natal aminora las concentraciones de marcadores inflamatorios como las citoquinas y las proteínas en el líquido bronquioalveolar en los neonatos prematuros con severo síndrome de dificultad respiratoria y alto riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica. Los esteroides post-natales han demostrados aumentar la SP-A y SP-D en el líquido de lavado bronquio alveolar después del inicio de tratamiento. ⁽¹⁾

Es de anotar que, los glucocorticoides también tienen efectos no deseables sobre el desarrollo del pulmón, incluyendo disminución del crecimiento. De acuerdo a estudios en animales el tratamiento con

glucocorticoides suprime la formación de tabiques secundarios y conduce a una disminución en el número de alveolos. (1)



2.2 VENTAJAS DE LA HIDROCORTISONA SOBRE LA DEXAMETASONA:

2.2.1. La dosis comúnmente empleada de dexametasona equivale a unas 10 a 15 veces de la dosis de hidrocortisona. Mientras que la dosis empleada de este último medicamento suele ser una a una y media veces la tasa de producción endógena basal normal de cortisol lo que equivale a 8-10mgm2día. ⁽⁶⁾

2.2.2. La hidrocortisona endógenamente es metabolizada a cortisol. ⁽⁶⁾

2.2.3. Alta asociación de la dexametasona con el deterioro del crecimiento cerebral. Se encontró en un ensayo realizado por Stark y colaboradores que el volumen de la materia gris de la corteza cerebral determinado por resonancia nuclear magnética cuantitativa fue sustancialmente reducido en niños prematuros quienes fueron tratados con dexametasona comparados con los recién nacidos pretérminos y a términos no tratados. ⁽⁷⁾

2.2.4. Efectos adversos de la dexametasona sobre el crecimiento a corto y largo plazo. El peso y la circunferencia cefálica a las 36 semanas de edad post-concepcional fueron más bajos en el grupo de la dexametasona comparado con el placebo. Una posible explicación es que los recién nacidos extremadamente pretérminos son especialmente susceptibles a los efectos catabólicos de la dexametasona cuando es administrada poco tiempo después del nacimiento ⁽⁸⁾.

En un estudio de seguimiento presentado por Yeh y colaboradores 1998, de niños tratados con dexametasona, estos tuvieron peso corporal significativamente más bajo y una estatura más corta que los niños controles. Aunque esta asociación no fue evidente en el estudio presentado por Romagnoli y colaboradores en el 2002. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

2.2.5. El mayor efecto adverso es la conocida asociación post-natal del tratamiento con dexametasona y la parálisis cerebral o deterioro en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad y más allá de este tiempo. ⁽⁸⁾

Se ha implicado al preservativo sulfito utilizado en la preparación parenteral de la dexametasona en el efecto deletéreo a nivel del sistema nervioso central. En un cultivo de células neuronales, la pérdida de células inducida o espontánea fue significativamente más alta con las preparaciones intravenosas de dexametasona y sulfito, pero no con la dexametasona pura, la betametasona pura o la betametasona parenteral. Los autores concluyen que las diferencias en el efecto de las preparaciones de dexametasona intravenosa pueden contribuir a la neurotoxicidad farmacológica. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Otro mecanismo propuesto en la patogénesis del resultado neurológico anormal después del tratamiento con dexametasona es la excesiva activación de receptores glucocorticoides, los cuales inducen a la apoptosis y muerte neuronal. La preferencia de la hidrocortisona por los receptores mineralocorticoides puede resultar en la disminución del riesgo de deterioro en el neurodesarrollo. ⁽⁸⁾.

Desafortunadamente, el conocimiento de los efectos de los esteroides a largo plazo está limitado debido a:

- La existencia de pocos estudios reportados sobre este tema.
- El tamaño de la muestra de estos ensayos es pequeña.
- Las definiciones de los resultados varían en los diferentes estudios limitando la posibilidad de comparar resultados.
- La contaminación del grupo control con la administración abierta de esteroides complica la interpretación de los resultados. ⁽⁸⁾

La revisión Cochrane evaluó los datos de seguimiento disponibles para los tres diferentes tiempos de administración de corticoides. Con el tratamiento después de tres semanas de edad, hubo una tendencia a un aumento en la frecuencia de parálisis cerebral en el grupo tratado lo cual fue balanceado por una disminución en la mortalidad de los pacientes, de tal forma que la frecuencia combinada de muerte y parálisis cerebral no fue diferente entre el grupo tratado y el grupo control. No hubo evidencia de aumento de resultados adversos neurológicos con el tratamiento moderadamente temprano, pero el seguimiento solo fue limitado a cuatro estudios que incluyen un total de 204

pacientes. En la estrategia de esteroides temprana la parálisis cerebral y la presencia de hallazgos anormales en el examen neurológico estuvieron incrementadas, aunque no hubo aumento en los resultados combinados de muerte o mayor inhabilidad neurosensorial. ⁽¹²⁾

Más datos sobre los resultados en el neurodesarrollo son necesarios, ya que el riesgo de exposición del sistema nervioso central a la dexametasona es biológicamente posible. En los estudios experimentales el tratamiento con esteroides empeora:

- La división celular cerebral.
- La diferenciación.
- La mielinización.
- Las reacciones electrofisiológicas.

Los efectos tardíos fueron observados sobre el comportamiento y el ritmo circadiano. ⁽⁸⁾

El impacto de la exposición de dexametasona sobre el cerebro puede estar influenciado por el género, por ejemplo la dilatación ventricular cerebral observada en ratas adultas que fueron tratadas con dexametasona entre el segundo y séptimo día de edad fue más evidente en los machos que en las hembras. ⁽¹³⁾

El reporte presentado por Baud y colaboradores en 1999, expresa diferencias en las anomalías intracraneanas en recién nacidos preterminos de madres quienes reciben tratamiento prenatal con betametasona o con dexametasona. En su estudio prospectivo la exposición prenatal a betametasona fue asociada con un menor riesgo de leucomalasia periventricular que la exposición a dexametasona o ausencia de terapia con glucocorticoide. ⁽¹⁴⁾

O'Shea y colaboradores en 1999, presentan un estudio de seguimiento en los cuales se utilizó un curso de tratamiento con dexametasona durante 42 días. El grupo tratado tuvo una mayor incidencia de parálisis cerebral. ⁽⁸⁾

En el ensayo de Yeh y colaboradores del 2004, los niños expuestos a tratamiento temprano con dexametasona tuvieron una pobre habilidad y coordinación motora, más una débil integración visomotora en la edad escolar. ⁽⁹⁾

Jones y colaboradores en el 2005, presentan un estudio en el cual se realizó administración tardía de dexametasona, los resultados en el crecimiento y sistema respiratorio no se afectaron a los 10 años; pero la frecuencia global de discapacidades y los problemas de educación fueron más altos en esta población. ⁽⁸⁾

Doyle y colaboradores en el 2005, evaluaron los efectos de los esteroides post-natales sobre los resultados de muerte y parálisis cerebral, y si estos podrían ser influenciados por el riesgo inicial de displasia broncopulmonar durante el periodo neonatal. En catorce estudios aleatorizados, una importante relación negativa fue encontrada entre el riesgo de muerte o parálisis cerebral y la frecuencia de displasia broncopulmonar. ⁽⁸⁾

2.2.6. Aunque son mayores los estudios realizados con dexametasona que con hidrocortisona los siguientes efectos colaterales se han relacionados más con el primer medicamento que con el segundo: hiperglucemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y deterioro del crecimiento somático. ⁽⁷⁾

Stark y colaboradores en el 2001, presentan un estudio en el cual se utiliza una dosis inicial de dexametasona de 0.15mg/kg/día, que equivale a 5 veces la dosis estimada de reemplazo de cortisol (pero a su vez un tercio de la dosis utilizada en la mayoría de los ensayos previos o en la practica clínica) la cual fue administrada para 3 días y disminuida sobre los próximos 7 días. Se planeó un enrolamiento inicial de 1200 niños, pero el estudio fue terminado cuando se incluyeron 220 neonatos debido a la presencia de perforación intestinal espontanea ocurrida más frecuentemente en el grupo tratado que en el grupo control (13 versus 4%). ⁽⁷⁾

Esta perforación fue asociada con el uso de indometacina. El mecanismo exacto se desconoce, pero una posible explicación puede ser la inhibición en la producción de prostaglandinas por ambos medicamentos. Debido a que las prostaglandinas juegan un papel importante en el mantenimiento de la integridad gastrointestinal y la interferencia con su producción puede conducir a perforación. ⁽⁷⁾

El tratamiento con dexametasona también fue asociado con una importante mayor necesidad de insulina para manejo de la hiperglucemia y mayor frecuencia de hipertensión. Esto es posible, debido a que altos niveles séricos de dexametasona son alcanzados aun con la administración de bajas dosis. Aunque los datos farmacológicos son limitados una vida media prolongada de la dexametasona en recién nacidos preterminos comparados con niños y adultos puede resultar en excesivos niveles séricos. ⁽⁷⁾

En el 2003, se presentó un ensayo prospectivo, en donde la población de estudio consistió en neonatos preterminos admitidos en dos centros hospitalarios entre enero de 1993 y enero de 1996. El centro A utilizó exclusivamente terapia con hidrocortisona para la prevención de displasia broncopulmonar en un ciclo que comenzó con 5mg/kg/día disminuyendo a 1mg/kg/día durante un periodo de 22 días. Centro B utilizó dexametasona

comenzando con 0.5mg/kg/día disminuyendo a 0.1mg/kg/día durante un periodo de 21 días. ⁽¹⁵⁾

La indicación de tratamiento fue en todos los casos la imposibilidad de retiro del ventilador junto con prolongada dependencia de oxígeno extra en forma continua. La decisión de tratamiento fue a criterio del médico neonatólogo que lo atendía. El oxígeno fue dado para mantener saturación trascutánea entre 90 y 95%. ⁽¹⁵⁾

Se clasificaron en 4 grupos.

- Centro A: Grupo de hidrocortisona y grupo control.
- Centro B: Grupo de dexametasona y grupo control.

Tanto la hidrocortisona como la dexametasona fueron igual de potentes para reducir la necesidad de oxígeno extra. Hubo una diferencia estrecha en el efecto de la dexametasona o hidrocortisona sobre la presión media de la vía aérea. La dexametasona pero no la hidrocortisona, elevó significativamente la presión media de la vía aérea al tercer, al séptimo y al catorceavo día después de comenzada la medicación comparada con el grupo control. ⁽¹⁵⁾

La presencia de hipertensión y necesidad de terapia anti-hipertensiva, la hipertrofia ventricular izquierda, la hiperglicemia, la hiperuricemia y la escasa ganancia de peso ponderal fue mas frecuentemente observado en el grupo tratado con dexametasona. Finalmente este estudio investigó si hay o no más problemas intestinales con la hidrocortisona que con la dexametasona en los recién nacidos tratados con respecto a su contraparte control y no se encontró tal diferencia. ⁽¹⁵⁾

En el ensayo del 2004, de la Dra. Cristina Watterberg, durante el tratamiento con hidrocortisona la incidencia de hiponatremia, hipernatremia, hiperkalemia, hiperglucemia, hipertensión y sangrado gastrointestinal superior o bajo fueron similares entre el grupo control y el grupo tratado. ⁽¹⁶⁾

2.3. HIDROCORTISONA POST-NATAL

El primer estudio placebo controlado sobre el tratamiento temprano con hidrocortisona en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria fue publicado en 1972, por Baden y colaboradores. La propuesta de este estudio fue evaluar los efectos de la hidrocortisona sobre el curso y evolución del Síndrome de Dificultad Respiratoria cuando se comenzaba antes de las 24 horas de vida con dosis de 15mg/kg a intervalo de cada 12 horas. No hubo efectos significativos en la morbilidad pulmonar a corto tiempo, la necesidad de ventilación mecánica o mortalidad aunque la presión media arterial de oxígeno tendió a ser más alta y la presión media de CO₂ más baja en el grupo tratado con hidrocortisona durante las primeras 72 horas ⁽¹⁷⁾.

Posteriormente la hidrocortisona post-natal fue utilizada para el tratamiento de hipotensión en recién nacidos preterminos, realizándose estudios aleatorizados, como el presentado por Burchier D & Weston PJ en 1997 donde la hidrocortisona se comenzó con una dosis inicial de 2.5mg/kg y continuó con una dosis menor para seis días y fue igual de eficiente como la dopamina en el tratamiento de hipotensión resistente a volumen en recién nacidos preterminos con peso menor de 1500 gramos. ⁽¹⁸⁾.

Después de muchos años renació el interés científico en el tratamiento con hidrocortisona temprana para la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos preterminos, tras la revisión de los reportes publicados sobre el aumento del riesgo de efectos adversos con el tratamiento con dexametasona. ⁽¹⁵⁾

Se presentó un estudio piloto en 1999, en el cual el curso de hidrocortisona se comenzó antes de las 48 horas de edad post-natal a una dosis de 1 mg/kg/día por 9 días seguido de 0.5mg/kg/día por 3 días. El tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas post-mestruales. Los resultados fueron promisorios ya que el tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas post-mestruales y los recién nacidos tuvieron significativamente pocos días con ventilación mecánica o suplemento de oxígeno. (Ver Anexo. Tabla 2) ⁽¹⁹⁾

Biswas y colaboradores por su parte en el 2003, realizaron un intento en demostrar los efectos benéficos del suplemento con hormonas tiroideas y tratamiento precoz con hidrocortisona en la prevención de la displasia broncopulmonar. En este estudio no hubo efectos significativos con respecto a la muerte o falla de la extubación a los 7 días; o muerte o dependencia a oxígeno a los 14 días. Pero la PCA fue significativamente reducida en el grupo de tratamiento. No hubo diferencias significativas en los resultados adversos. ⁽²⁰⁾

Nuevamente en el 2004 reaparece la Dra. Cristina Watterberg, en un estudio aleatorizado, cegado, placebo controlado en el cual incluye 360 pacientes. La inflamación fetal fue determinada por la presencia de vasculitis, la cual fue registrada en la pared de los vasos umbilicales, gelatina de Whartons y placa corionica. En los neonatos expuestos a corioamnionitis sin inflamación fetal, la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar no fue diferente entre los grupos; pero para los niños con inflamación fetal más corioamnionitis, los que fueron tratados con hidrocortisona tuvieron una importante mejoría en la sobrevivencia sin enfermedad pulmonar crónica. (Ver anexo. Tabla 3 y 4) ⁽¹⁶⁾

Posteriormente se presentó un estudio aleatorizado, cegado, placebo controlado, que incluyó tres hospitales universitarios en Finlandia (Oulu, Helsinki, and Kuopio), donde se utilizó la hidrocortisona para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica y no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia sin displasia en el grupo tratado (64% vs. placebo 54%, OR 1.52, 95% CI 0.50-4.69). Aunque en el grupo tratado se acortó significativamente la duración de terapia con oxígeno (media de 34 días en hidrocortisona vs. 62 días en grupo placebo, P=0.02) y durante los siete días fue mucho más baja la presión media de la vía aérea (P=0.03). Estos resultados deben ser evaluados con mucha precaución debido a un posible error tipo II por el pequeño tamaño de la muestra (51 pacientes).⁽¹⁾ (Ver anexo. Tabla 5)

Otro ensayo descrito en el trabajo de Outi-Maria Peltoniemi fue el realizado en un total de 87 recién nacidos en los cuales se aplicó el test de ACTH a través del cual se determinó los niveles basales y estimulados de cortisol, encontrándose en los resultados que la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte a las 36 semanas de edad post-mestrua fue mucho más baja en el grupo tratado con hidrocortisona con niveles de cortisol basal por debajo de la media (p=0.02). Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte en los pacientes con valores de cortisol basal o estimulados cercanos a la media.⁽¹⁾

En el 2007 Bonsante y colaboradores presentan un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado que incluye 50 recién nacidos quienes fueron ventilados mecánicamente, con peso al nacimiento entre 500 y 1249 gramos, para evaluar si la hidrocortisona en fase temprana era capaz de aumentar la supervivencia sin enfermedad pulmonar crónica. Encontrándose que la supervivencia sin oxígeno fue mucho más alta en el grupo de hidrocortisona (64%) que en el grupo placebo (32%) y estas ventajas fueron mucho más evidente en los recién nacidos que no recibieron esteroides prenatales. En el grupo tratado se observó una menor incidencia de mortalidad y de hipotensión. La incidencia de perforación gastrointestinal y de efectos adversos fueron similares entre los grupos.⁽²¹⁾

2.4 HIDROCORTISONA Y PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL.

Una de las complicaciones más temidas del uso de esteroides en recién nacidos preterminos es el riesgo de perforación gastrointestinal. Este evento ha sido reportado en un metaanálisis de tratamiento post-natal temprano con dexametasona, pero no en estudios aleatorizados o metanálisis de esteroides utilizados en fase moderadamente temprana o tardía.⁽¹⁾

De acuerdo a dos publicaciones el tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó el riesgo de perforación gastrointestinal ameritando la

interrupción del proyecto debido a que el efecto adverso llegó a ser muy evidente. Pero en ambos estudios los pacientes se manejaron conjuntamente con indometacina o ibuprofeno para tratamiento del conducto arterioso persistente, sugiriéndose la presencia de un efecto iterativo. ⁽¹⁾⁽¹⁶⁾

En dos estudios aleatorizados en donde se evalúa la eficacia de la hidrocortisona en la hipotensión resistente a vasopresores, no se encontró diferencia en la incidencia de perforación gastrointestinal en el grupo tratado y grupo control. Por otro lado un curso de tratamiento temprano con hidrocortisona de 10 a 15 días se asocia más al riesgo de perforación gastrointestinal, que cuando el tratamiento se reduce a 5 días o menos. (2) (22) (23)

2.5 HIDROCORTISONA Y FUNCIÓN ADRENO CORTICAL.

La relativa insuficiencia adrenal se define como el valor de cortisol que es inapropiadamente bajo para el nivel de estrés asociado a signos clínicos de insuficiencia. ⁽¹⁾⁽³⁾

La relación entre la función adrenocortical post-natal y la morbilidad en los recién nacidos preterminos ha sido evaluada y discutida en los últimos años. Se ha demostrado que los bajos niveles basales o estimulados de cortisol durante la primera semana de vida están asociados con un aumento en el riesgo de:

- Requerimientos de surfactante para el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria.
- Displasia broncopulmonar; ya que estudios en animales mostró claramente que una disminución en la habilidad para producir cortisol resulta en una amplificación de la respuesta inflamatoria frente a un estímulo. En los recién nacidos quienes desarrollan displasia se ha encontrado un aumento del proceso inflamatorio pulmonar y una disminución temprana en las concentraciones de cortisol.
- Severa hipotensión y pobre perfusión.
- Aumento en el riesgo de PCA.⁽³⁾

2.5.1. Función adreno cortical

El desarrollo del hipotálamo, de la hipófisis y de la glándula adrenal es esencial para el desarrollo fetal y la adaptación a la vida extrauterina. El eje hipotálamo hipófisis adrenal regula la homeostasis intrauterina y tiene un mayor papel en la diferenciación prenatal de órganos vitales como el pulmón, el hígado, el intestino y el sistema nervioso. La respuesta al estrés fisiológico incluye activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal y un aumento en la secreción de cortisol para mantener la homeostasis del sistema. ⁽¹⁾⁽³⁾

2.5.2 Desarrollo fetal adreno cortical

El primer signo de actividad del eje hipotálamo hipófisis adrenal ha sido detectado entre las 8 y 12 semanas de gestación. El desarrollo de la corteza adrenal fetal esta caracterizado por un cambio en el balance entre la actividad hormonal materna, placentaria y fetal durante la gestación. En un embarazo normal esta interacción protege al feto de la exposición excesiva al cortisol y permite una suplencia limitada de corticosteroides para el mantenimiento del crecimiento y la diferenciación. En la fase tardía de la gestación, un aumento del cortisol fetal es esencial para la maduración anteparto de los órganos, lo cual es indispensable para la adaptación extrauterina y la sobrevivencia neonatal. ⁽¹⁾⁽³⁾

2.5.3 Regulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.

Durante el embarazo la hormona liberadora de corticotropina es secretada desde el hipotálamo fetal y la placenta. Esta hormona regula el crecimiento de la hipófisis, la diferenciación adrenocortical y maduración esteroidogénica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La corteza adrenal fetal atraviesa un complejo proceso de desarrollo y su función varía en los diferentes estados de la gestación. La zona fetal de la corteza adrenal es la principal fuente de producción de sulfato dehidroepiandrosterona y el cortisol junto con los otros mineralocorticoides son producidos por una zona transicional y definida de la corteza adrenal fetal. ⁽¹⁾⁽³⁾

Situaciones estresantes durante el embarazo conducen a la secreción de hormona liberadora de corticotropina desde el hipotálamo. Esta hormona estimula la producción de ACTH, la cual aumenta la secreción de cortisol desde la corteza adrenal. El cortisol previene la excesiva producción de hormona liberadora de corticotropina y también de ACTH. A la mitad de la gestación un pequeño porcentaje de cortisol materno es transmitido pasivamente a través de la placenta a la circulación fetal actuando como retroalimentador negativo en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal fetal. En la placenta el regulador primario de la exposición fetal al cortisol materno es la 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, la cual oxida el cortisol a cortisona inactiva. La actividad de esta enzima es baja durante etapas tempranas de la gestación, pero aumenta durante el último trimestre como en las placentas maduras. La enzima

11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 disminuye el efecto retroalimentador negativo sobre el centro hipotálamo-hipófisis y aumenta la producción de cortisol en etapas tardías de la gestación. ⁽¹⁾⁽³⁾

El cortisol inhibe la hormona liberadora de corticotropina y la secreción de ACTH en el centro hipotálamo hipófisis y estimula la liberación placentaria de hormona liberadora de corticotropina. Así la adicional estimulación fetal de la expresión de ACTH y el actuar como un retroalimentador positivo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal fetal, resulta en un aumento de la hormona liberadora de corticotropina, de ACTH y de cortisol hacia el término de la gestación. ⁽¹⁾⁽³⁾

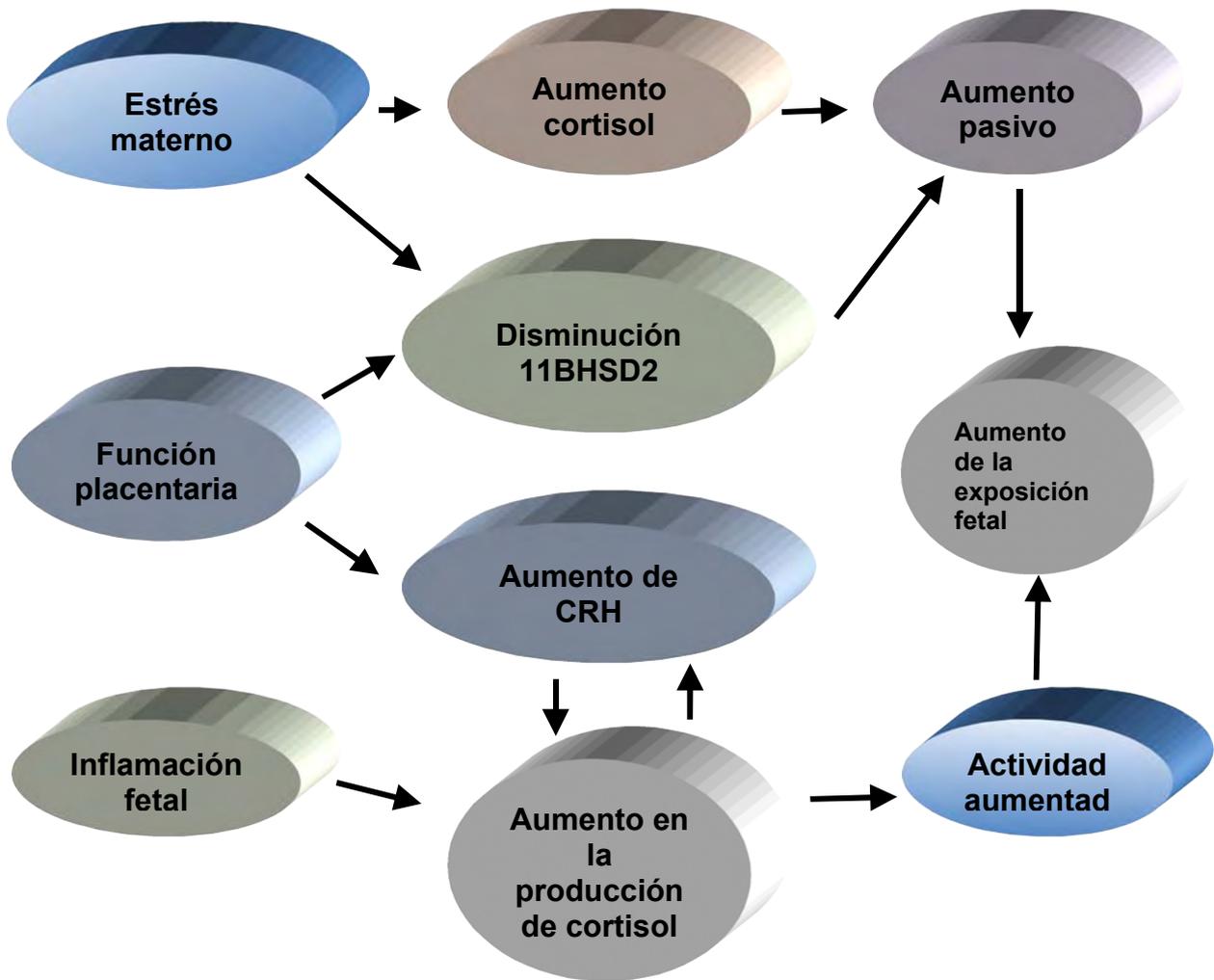
La hormona liberadora de corticotropina también estimula la producción de DHEAS en la zona fetal de la glándula adrenal, el cual es un sustrato clave para la síntesis de estrógenos placentarios. Los estrógenos a su vez estimulan la producción de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en la placenta. Este mecanismo regulatorio y complejo continúa como un retroalimentador durante el último trimestre de gestación, culminado en el parto a término. ⁽¹⁾⁽³⁾

El feto es protegido de un exceso de cortisol hasta el final del embarazo. Los desordenes gestacionales que afectan a la placenta, a la madre y al feto pueden resultar en elevada exposición del feto al cortisol. La excesiva producción de cortisol materno puede ser una consecuencia de:

- Un aumento del estrés materno debido a una desnutrición.
- Aumento en la actividad de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en la placenta. ⁽¹⁾⁽³⁾

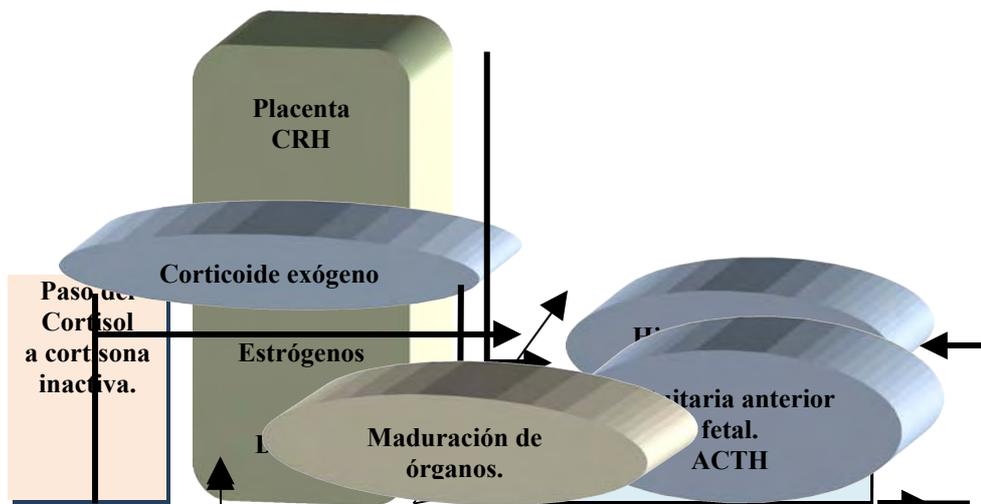
La exposición pasiva del cortisol conduce a la supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal fetal. De acuerdo a estudios en animales la exposición fetal a glucocorticoides exógenos en exceso disminuye el peso al nacimiento y el peso de órganos por aumento prematuro de la maduración e hipoplasia de órganos. Los recién nacidos preterminos pueden tener suficiente cortisol endógeno para mantener la homeostasis bajo condiciones no estresantes, pero muestran una insuficiente respuesta al cortisol debido al estrés cardiorespiratorio. ⁽¹⁾⁽³⁾

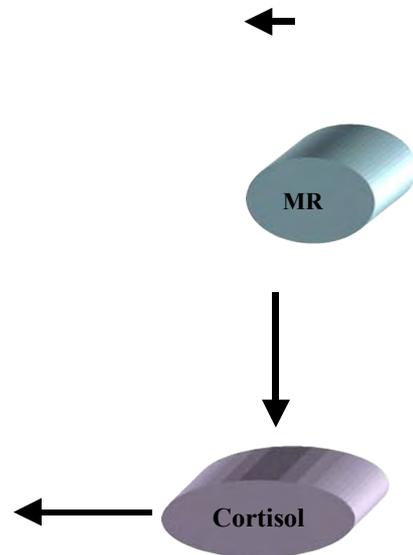
La insuficiencia adrenocortical transitoria ha sido medida en algunos recién nacidos preterminos usando rangos de referencia de cortisol basal y niveles de cortisol estimulado con la prueba de ACTH. Los bajos niveles de cortisol están asociados con elevación en los niveles de precursor del cortisol como el 11 deoxicortisol y la 17 hidroxiprogesterona, reflejando la deficiencia de las enzimas intermedias en la síntesis de cortisol durante semanas tempranas de la vida post-natal. ⁽¹⁾⁽³⁾



Las bajas concentraciones séricas de cortisol durante la primera semana de vida post-natal están asociados con la gran necesidad de soporte circulatorio y respiratorio y a un aumento en el riesgo de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros aunque estos hallazgos no han sido confirmados en todos los estudios. Además una baja relación de cortisol sérico y 17 hidroxiprogesterona están asociados con una alta morbilidad respiratoria, lo cual es consistente con la teoría de una función adrenocortical inmadura. ⁽¹⁾
⁽³⁾

Los recién nacidos quienes desarrollan conducto arterioso persistente han sido demostrado por tener bajos niveles de cortisol durante la primera semana de vida comparado con los recién nacidos con cierre espontaneo de conducto arterioso. ⁽¹⁾ ⁽³⁾





2.5.4 Valoración de la función adreno cortical:

La prueba de estimulación con ACTH ha sido usada para valorar la función adreno cortical. En la prueba estándar, 250 mcg/1.73m² de ACTH sintético es administrado en bolo intramuscular o intravenoso y la respuesta al cortisol sérico es evaluada a los 60 minutos después del bolo. La ACTH sintética ha sido administrada en dosis variable para valorar la función del eje hipotálamo hipófisis adrenal en los recién nacidos preterminos. ⁽¹⁾⁽³⁾

La dosis dada de ACTH conduce a una respuesta máxima de cortisol, pero ocasionalmente suministra resultados engañosos o una subestimación de la función adreno cortical. Las bajas dosis en la prueba de ACTH como 1mcg/1.73m² han sido propuestas para detectar formas leves de insuficiencia adrenal. Cuando se utilizan bajas dosis de ACTH el pico de la concentración de cortisol alcanza su máximo a los 30 minutos después de la administración.

⁽¹⁾⁽³⁾

La prueba de la hormona liberadora de corticotropina también es útil en la evaluación de la función global del eje hipotálamo hipófisis adrenal de niños preterminos. Esta prueba revela la función pituitaria y adreno cortical. Es más exacta en detectar supresión adreno cortical, especialmente en la depresión hipotalámica. La dosis comúnmente usada de hormona liberadora de

corticotropina es 1mcg/kg y las altas dosis han sido especuladas por causar sobre-estimulación pituitaria. ⁽¹⁾⁽³⁾

Las técnicas de diagnósticos no invasivas han sido desarrolladas para determinar los niveles de cortisol y disminuir los factores de confusión tales como el estrés causado por la extracción de muestras de sangre. Una muy buena correlación ha sido obtenida entre los niveles de cortisol plasmáticos y salivares. ⁽¹⁾⁽³⁾

Los niveles adecuados de cortisol dependen del estado clínico del recién nacido. En adultos y niños un límite tan bajo como 560 mmol/l en la prueba de ACTH ha sido ampliamente usado. Estos rangos de referencias pueden ser muy altos para los neonatos y recién nacidos preterminos debido a que su secreción de cortisol tiende a ser más baja que la de los niños grandes y adultos. En recién preterminos sanos con edad gestacional menor de 30 semanas, los niveles de cortisol basal medios son aproximadamente de 137 mmol/l. El patrón de crecimiento intrauterino parece influenciar los niveles de cortisol post-natal. Altos valores de cortisol han sido medidos en preterminos con restricción del crecimiento intrauterino comparado con los niños con apropiado crecimiento. ⁽¹⁾⁽³⁾

Los niveles de cortisol basal y estimulados han sido variados entre los diferentes estudios en los que se han estudiado la función adreno cortical en recién nacidos preterminos. ⁽¹⁾⁽³⁾ (ver Anexo 1 tabla 6).

En 1995, Scott y colaboradores presentaron un estudio cuyo objetivo fue definir el patrón de concentraciones de cortisol plasmático post-natal durante la primera semana de vida en recién nacidos prematuros y evaluar el efecto sobre el desarrollo, en este ensayo se incluyeron todos los recién nacidos adecuados para la edad gestacional menores de 37 semanas. Se enrolaron 178 niños y se tomaron muestras de sangre para medición de cortisol en la mañana y en la tarde al segundo, cuarto y sexto día de vida. ⁽⁶⁾

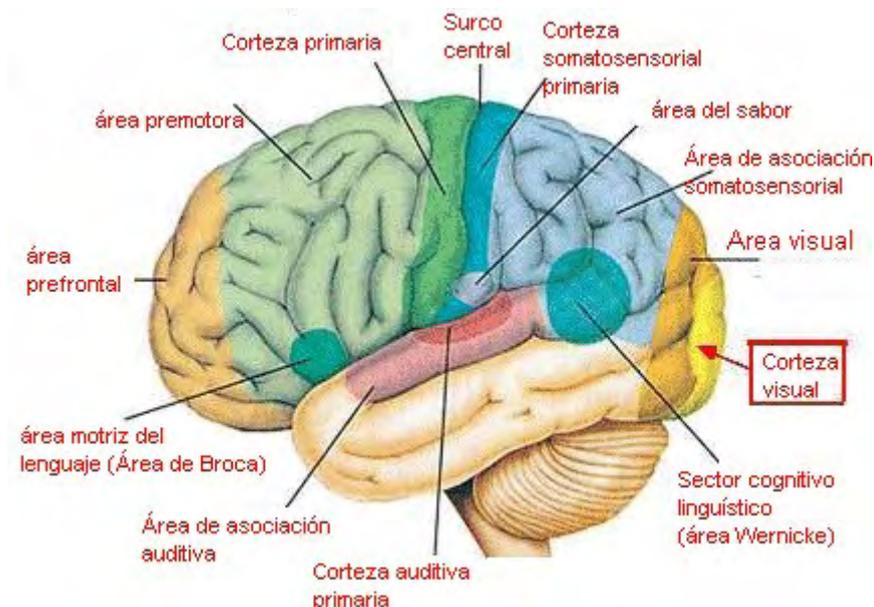
La edad gestacional fue el factor que más significativamente explicó la variabilidad. La edad post-natal, el uso de surfactante y el uso de inotrópicos llegaron a ser cofactores. Los recién nacidos quienes fallaron en resolver su enfermedad pulmonar temprana tenían significativamente valores de cortisol más bajos que los encontrados en otros grupos, al igual que los niños con edad gestacional de 24 a 27 semanas. La edad post-natal no tuvo un efecto significativamente importante con respecto a la edad gestacional y al uso de surfactante. ⁽⁶⁾

Luego Watterberg y colaboradores también en 1995, examinan la respuesta del cortisol a la prueba de ACTH en la población de recién nacidos de muy bajo peso al final de la primera semana de vida y evalúan la relación

entre esta respuesta y el subsecuente desarrollo de displasia broncopulmonar y la duración total de dependencia de oxígeno. Se incluyeron neonatos preterminos adecuados para la edad gestacional, con peso al nacimiento menor de 1500 gramos. La prueba fue realizada durante las tardes en los días quinto, sexto y séptimo de vida (día de nacimiento=día 0). La primera muestra de sangre fue tomada como concentración de cortisol basal; después de la cual la alfa 1-24 corticotropina, un análogo sintético de la ACTH fue administrada intravenosamente o intramuscularmente a una dosis de 3.5mcg/kg. A los 30 minutos de aplicado el medicamento, otra muestra sanguínea fue tomada para el análisis del cortisol. Sesentaiocho pacientes fueron enrolados, de los cuales sesentaicuatro sobrevivieron a los 28 días. Cincuentainueve pacientes fueron incluidos en el análisis, de los cuales cinco fueron excluidos debido a: sepsis congénita y laparotomía durante la primera semana de vida. En general, los bebés quienes desarrollaron displasia fueron significativamente más pequeños y menos maduros que quienes se recuperaron sin displasia. Como también el grupo de bebés quienes subsecuentemente desarrollaron displasia tenían una importante reducida respuesta a la estimulación de ACTH comparado con el grupo recuperado. ⁽⁴⁾

2.6 HIDROCORTISONA Y NEURODESARROLLO.

2.6.1 Efectos de los glucocorticoides en el cerebro.



En el cerebro, la sensibilidad a corticoides varía en diferentes regiones. El sistema límbico, en especial el hipocampo contiene receptores de esteroides y es muy sensible a los glucocorticoides. El hipocampo juega un papel importante en la función cognitiva, en el comportamiento, en la memoria, en la coordinación de la actividad autonómica y en la regulación del sistema endocrino. El perfil de desarrollo del cerebro varía entre las diferentes

especies. En los primates la mayoría de la proliferación de las neuronas y la maduración neuroendocrina tiene lugar antes del nacimiento a término. Mientras que en otras especies dan al nacimiento productos inmaduros y la mayor parte del desarrollo ocurre post-natalmente. Además hay una variación entre especies en la sensibilidad al glucocorticoide. ⁽¹⁾

El roedor tiene alta afinidad por los receptores de glucocorticoide, mientras que otras especies incluyendo la humana, son considerablemente corticorresistente. Estas diferencias hacen difícil comparar directamente los efectos de los glucocorticoides sobre el desarrollo cerebral en humanos y en animales. El cortisol y los glucocorticoides actúan a través de dos tipos de receptores en el cerebro. El receptor mineralocorticoide es expresado principalmente en estructuras límbicas, mientras que el receptor glucocorticoide es difusamente distribuido siendo más abundante en el sistema límbico, núcleo hipotalámico paraventricular y corteza cerebral. ⁽¹⁾

En condiciones normales con concentraciones basales de cortisol, los receptores mineralocorticoides son ocupados y los glucocorticoides no son ocupados. En situaciones de estrés, con elevada concentración de cortisol los receptores de glucocorticoides son ocupados altamente. La administración prenatal de glucocorticoides esta mediada a través de los receptores de glucocorticoides, debido a que la síntesis de glucocorticoides, incluyendo la dexametasona y la betametasona se unen predominantemente a los receptores de glucocorticoides. La influencia de los glucocorticoides sobre el cerebro fetal es dependiente del tiempo de la gestación en que es administrado el medicamento, debido a que los niveles de receptores de mineralocorticoides y glucocorticoides varían durante la gestación. ⁽¹⁾

En primates los niveles de receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides son visibles después de completado el 60% de la gestación. En el hipocampo, los niveles de RNA mensajero del receptor glucocorticoide aumentan hacia el término, mientras que los niveles de RNA mensajero de los receptores mineralocorticoide disminuyen, lo cual puede ser debido a diferencias en el papel regulador de estos receptores durante el embarazo. ⁽¹⁾

En el núcleo hipotalámico paraventricular, los niveles de RNA mensajero de los receptores glucocorticoides disminuyen hacia el término, lo cual disminuye la retroalimentación negativa mediada por los esteroides en el hipotálamo y permite el aumento de la hormona liberadora de corticotropina, ACTH y concentraciones de cortisol antes del nacimiento. ⁽¹⁾

El aumento de la actividad del eje hipotálamo hipófisis adrenal es esencial para la maduración de los tejidos antes del término. De acuerdo a estudios en animales la exposición antenatal a glucocorticoides sintéticos

afecta el comportamiento y el desarrollo motor de la prole. La exposición prenatal a glucocorticoides ha sido mostrada por alterar los niveles de receptores de corticoesteroides en el cerebro de cerdos prepuberes. Esta exposición antenatal puede tener un efecto dosis dependiente sobre la degeneración de las neuronas del hipocampo, depleción neuronal y modificación de la estructura neuronal. ⁽¹⁾

En el estudio presentado por Outi-Maria Peltoniemi el tratamiento con hidrocortisona no demostró diferencias detectables en el crecimiento neurológico y somático entre el grupo placebo y el grupo tratado. Estos pacientes fueron evaluados por un único pediatra y neurólogo pediatra en cada una de los tres centros participantes, se utilizó la escala de desarrollo de Griffiths para evaluar el desarrollo global y la escala de Bayley of Infant Development II (BSID-II) para la evaluación sicométrica. El habla fue evaluada por un fonoaudiólogo. ⁽¹⁾

Lodygensky y colaboradores, en el 2005 trataron de evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento de la hidrocortisona en el desarrollo funcional y estructural del cerebro de neonatos preterminos utilizando la resonancia nuclear magnética tridimensional con avanzados procesos de imágenes y la valoración neurocognitiva. Los resultados indican que la hidrocortisona administrada durante el periodo perinatal no tiene efectos a largo plazo sobre las estructuras del desarrollo cerebral y los resultados neurocognitivos. El problema de este estudio es la población de pacientes que utiliza el investigador como grupo control. ⁽²³⁾

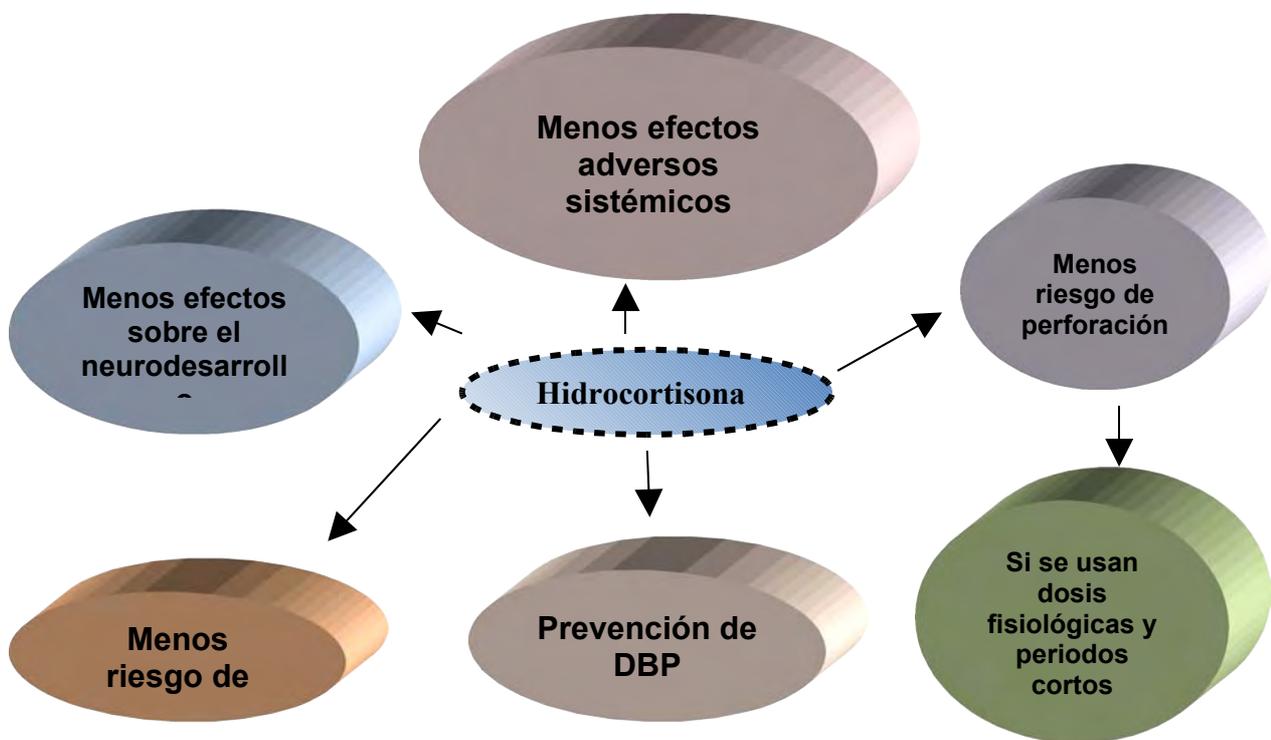
Watterberg y colaboradores en el 2007 evalúan a través de un examen neurológico estandarizado y la Escala de Desarrollo de Bayley, los efectos neurológicos y de crecimiento de bajas dosis de hidrocortisona en un total de 252 recién nacidos preterminos de muy bajo peso, los cuales fueron aleatorizados determinando así al grupo control y al grupo placebo. En este estudio la parálisis cerebral fue diagnosticada en el 13% del grupo con hidrocortisona vs al 14% del grupo placebo. Pocos de los pacientes tratados con hidrocortisona tenían un índice de desarrollo mental menor de 70 y más los recién nacidos tratados con hidrocortisona mostraron evidencia de conciencia de permanencia del objeto. ⁽²⁴⁾

No hubo diferencia significativa en la incidencia del deterioro en el neurodesarrollo (39% hidrocortisona y 44% grupo placebo). No hubo diferencias en las mediciones de crecimiento físico. Aunque los recién nacidos expuestos a corioamnionitis tratados con hidrocortisona tuvieron menos peso y menos estatura que el grupo control, pero no hubo evidencia de deterioro en el neurodesarrollo. Los recién nacidos no expuestos a corioamnionitis, tratados con hidrocortisona tuvieron menos probabilidad de un Índice de Desarrollo Mental menor de 70 o de recibir corticoides durante su seguimiento. ⁽²⁴⁾

2.7. HIDROCORTISONA Y RETINOPATIA DEL PREMATURO.

En el 2000, Termote y colaboradores, analizaron la posible relación entre el uso de esteroides post-natales y la incidencia y severidad de la retinopatía del prematuro, mediante un estudio retrospectivo de cuatro años. Se comparó los datos de 161 recién nacidos preterminos que fueron tratados con hidrocortisona para la prevención de displasia broncopulmonar con 252 niños controles. Usando un análisis de regresión logística la terapia con esteroides no estuvo asociada al aumento del riesgo de retinopatía ni al aumento en el riesgo de severidad; pero factores como la edad gestacional, el número de transfusiones sanguíneas, los días de ventilación mecánica y el extremado bajo peso al nacimiento si se correlacionaron con una $p < 0.05$. (Ver anexo. Tabla 7)

(25)



A partir de este análisis se realizó el siguiente protocolo de investigación en el Instituto Nacional de Perinatología.

CAPITULO 3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

3.1. DATOS GENERALES.

TITULO DEL PROYECTO.

Hidrocortisona post-natal temprana para la prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos preterminos menores de 32 semanas de edad gestacional.

INSTITUCION PARTICIPANTE: Instituto Nacional de Perinatología “Dr. Isidro Espinosa de los Reyes”.

INTENCION APLICATIVA: Para Subespecialidad.

CENTRO EDUCATIVO: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El número de ingresos de neonatos con extremado bajo peso al nacimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología “Dr Isidro Espinosa de los Reyes” es del 69%, generando una incidencia de displasia broncopulmonar del 32% a pesar de las estrategias terapéuticas utilizadas. ⁽²⁾

Por lo tanto es indispensable el estudio de nuevos métodos de tratamientos para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en pacientes con factores de riesgos, como es el caso del uso precoz de la hidrocortisona, el cual es un esteroide que no solamente puede tener un importante efecto para estabilizar la presión sanguínea sino también para disminuir el riesgo de displasia broncopulmonar con aparente menores efectos adversos. Se propone el uso de este medicamento antes de las 96 horas de vida extrauterina en neonatos con factores de riesgos para displasia broncopulmonar y así facilitar su rápida extubación y destete de oxígeno.

3.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

La displasia broncopulmonar fue descrita por primera vez por Northway y colaboradores en 1967, siendo definida como una lesión pulmonar con cambios radiológicos típicos, hallazgos patológicos en la autopsia debido a enfermedad pulmonar primaria, requiriendo prolongado suplemento de oxígeno y ventilación mecánica en los recién nacidos cercanos al término o a término con falla respiratoria aguda. Siendo la forma más severa de esta enfermedad el estadio IV, en el cual persistía con una necesidad de oxígeno y de soporte ventilatorio más allá de los 28 días post-natales. ⁽¹⁾

Bancalari modificó esta aproximación al incluir los siguientes requerimientos:

- Soporte ventilatorio durante los tres primeros días.
- Signos respiratorios a los 28 días post-natales.
- Suplemento de oxígeno necesario para mantener una PaO₂ por encima de 50 torr a los 28 días post-natales.
- Y estudios más recientes propusieron que la necesidad de suplementar el oxígeno a los 28 días era por sí misma suficiente para el diagnóstico sin importar el nivel de PaO₂.⁽¹⁾

Y con la aparición de la “Nueva Displasia” caracterizada inicialmente por Hussian, se describen nuevos criterios diagnósticos. (Ver anexo, Tabla 1)

La incidencia reciente de displasia moderada a severa varía de 29 al 42% en recién nacidos con peso menor de 1000 gramos. La frecuencia de displasia disminuye a medida que aumenta la edad gestacional y el peso al nacimiento, siendo aproximadamente del 40% en recién nacidos de 24 a 25 semanas y menor del 10% en recién nacidos con edad gestacional mayor de 30 semanas ⁽¹⁾.

De acuerdo con la primera descripción de Northway la ventilación mecánica y la hiperoxia son los mayores factores de riesgo (Northway, Jr. *et al.* 1967b). Posteriormente se asoció con la inflamación pulmonar en un desequilibrio entre los mecanismos pro y anti-inflamatorios (Merritt *et al.* 1983, Groneck *et al.* 1994, Watterberg *et al.* 1996, Viscardi *et al.* 2004). Y luego se encontró que la exposición prenatal a infecciones ascendentes y la corioamnionitis eleva el nivel de mediadores inflamatorios en el cordón umbilical y en la sangre fetal y esta respuesta inflamatoria se relaciona con el desarrollo posterior de displasia broncopulmonar. ⁽¹⁾

Numerosos eventos post-natales contribuyen al desarrollo de displasia. Entre ellos tenemos: El volutrauma durante la reanimación neonatal, el barotrauma, la ruptura pulmonar, el edema persistente de pulmón y las

infecciones post-natales que conducen a una inadecuada cicatrización pulmonar. (1).

Además de lo previamente expuesto, varios estudios han demostrado que los recién nacidos pretérminos que tienen bajos niveles séricos de cortisol y muestran una respuesta disminuida a la ACTH después del nacimiento son susceptibles al desarrollo de displasia, debido a que la secreción de cortisol endógeno es esencial en el control de la inflamación. (1)(3)(4)(5)(6)

También hay evidencia de susceptibilidad genética a la displasia. Ya que el polimorfismo de la proteína del surfactante SP-B y los genes del factor de necrosis tumoral alfa parecen aumentar el riesgo de aparición de la enfermedad pulmonar crónica. (1).

De acuerdo con las actuales revisiones, entre las estrategias de prevención más importantes tenemos:

- El uso de presión de distensión continua.
- Las bajas presiones inspiratorias pico.
- Los bajos volúmenes tidales.
- Las bajas concentraciones de oxígeno.
- La administración temprana de surfactante.
- Agentes antioxidantes.
- Oxido nítrico inhalado.
- Vitamina A.
- Glucocorticoides post-natales entre otros. (1).

En general, la terapia post-natal con glucocorticoides para la prevención de la displasia broncopulmonar se divide en tres etapas que se enumeran a continuación:

Temprana: En las primeras 96 horas.

Moderadamente temprana: De 7 a 14 días.

Tardía: Después de tres semanas. (1)

La eficacia del tratamiento temprano comenzado antes de las 72 horas de vida ha sido evaluado en 19 estudios aleatorizados y revisados a través de un metanálisis, encontrándose que el tratamiento temprano disminuye significativamente el riesgo de displasia o de muerte a los 28 días de edad o a las 36 semanas de edad post-concepcional, además de disminuir la incidencia y necesidad de tratamiento de conducto arterioso persistente y de severa retinopatía del prematuro. (1)

Los efectos colaterales agudos incluyen hiperglicemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica, sangrado gastrointestinal y perforación, infecciones, supresión en la secreción de cortisol y deterioro del crecimiento somático. El

tratamiento temprano no tiene ningún efecto sobre la incidencia de hemorragia intraventricular y no hay una importante asociación con el aumento en el riesgo de leucomalasia periventricular en los recién nacidos tratados con hidrocortisona. ⁽¹⁾

VENTAJAS DE LA HIDROCORTISONA SOBRE LA DEXAMETASONA:

- La dosis comúnmente empleada de dexametasona equivale a unas 10 a 15 veces de la dosis de hidrocortisona. Mientras que la dosis empleada de este último medicamento suele ser una a una y media veces la tasa de producción endógena basal normal de cortisol lo que equivale a 8-10mgm2día. ⁽⁶⁾
- La hidrocortisona endógenamente es metabolizada a cortisol. ⁽⁶⁾
- La alta asociación de la dexametasona con el deterioro del crecimiento cerebral. Se encontró en un ensayo realizado por Stark y colaboradores que el volumen de la materia gris de la corteza cerebral determinado por resonancia nuclear magnética cuantitativa fue sustancialmente reducida en niños pretérminos quienes fueron tratados con dexametasona comparados con los recién nacidos pretérminos y a términos no tratados. ⁽⁷⁾
- Los efectos adversos de la dexametasona sobre el crecimiento a corto tiempo. El peso y la circunferencia cefálica a las 36 semanas de edad post-concepcional fueron más bajos en el grupo de la dexametasona comparado con el placebo. Una posible explicación es que los recién nacidos extremadamente pretérminos son especialmente susceptibles a los efectos catabólicos de la dexametasona cuando es administrada poco tiempo después del nacimiento. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾
- El mayor efecto adverso es la conocida asociación post-natal del tratamiento con dexametasona y la parálisis cerebral o deterioro en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad y más allá de este tiempo. ⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Se ha implicado al preservativo sulfito utilizado en la preparación parenteral de la dexametasona en el efecto deletéreo a nivel del sistema nervioso central. En un cultivo de células neuronales, la pérdida de células neuronales inducida o espontánea fue significativamente más alta con las preparaciones intravenosas de dexametasona y sulfito, pero no con la dexametasona pura, la betametasona pura o la betametasona parenteral. Los autores concluyen que las diferencias en el efecto de las

preparaciones de dexametasona intravenosa sugieren que los sulfitos pueden contribuir a la neurotoxicidad farmacológica. ⁽¹⁰⁾.

Otro mecanismo propuesto en la patogénesis del resultado neurológico anormal después del tratamiento con dexametasona es la excesiva activación de receptores glucocorticoides, los cuales inducen a la apoptosis y muerte neuronal. La preferencia de la hidrocortisona por los receptores mineralocorticoides puede resultar en la disminución del riesgo de deterioro en el neurodesarrollo. ⁽¹⁰⁾.

- Aunque son mayores los estudios realizados con dexametasona que con hidrocortisona los siguientes efectos colaterales se han relacionados más con el primer medicamento que con el segundo: hiperglucemia, hipertensión, cardiomiopatía hipertrófica y deterioro del crecimiento somático. ^{(7) (15) (16)}.

HIDROCORTISONA POST-NATAL

El primer estudio placebo controlado sobre el tratamiento temprano con hidrocortisona en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria fue publicado en 1972, por Baden y colaboradores. La propuesta de este estudio fue evaluar los efectos de la hidrocortisona sobre el curso y evolución del Síndrome de Dificultad Respiratoria cuando se comenzaba antes de las 24 horas de vida con dosis de 15mg/kg a intervalo de cada 12 horas. No hubo efectos significativos en la morbilidad pulmonar a corto tiempo, la necesidad de ventilación mecánica o mortalidad aunque la presión media arterial de oxígeno tendió a ser más alta y la presión media de CO₂ más baja en el grupo tratado con hidrocortisona durante las primeras 72 horas. ⁽¹⁷⁾.

Posteriormente la hidrocortisona post-natal fue utilizada para el tratamiento de hipotensión en recién nacidos preterminos, realizándose estudios aleatorizados, como el presentado por Burchier D & Weston PJ en 1997 donde la hidrocortisona se comenzó con una dosis inicial de 2.5mg/kg y continuó con una dosis menor para seis días y fue igual de eficiente como la dopamina en el tratamiento de hipotensión resistente a volumen en recién nacidos preterminos con peso menor de 1500 gramos. ⁽¹⁸⁾.

Después de muchos años renació el interés científico en el tratamiento con hidrocortisona temprana para la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos preterminos, tras la revisión de los reportes publicados sobre el aumento del riesgo de efectos adversos con el tratamiento con dexametasona. ⁽¹⁵⁾

Se presentó un estudio piloto en 1999, en el cual el curso de hidrocortisona se comenzó antes de las 48 horas de edad post-natal a una dosis de 1 mg/kg/día por 9 días seguido de 0.5mg/kg/día por 3 días. El tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas post-mestruar. Los resultados fueron promisorios ya que el tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar a las 36 semanas post-mestruar y los recién nacidos tuvieron significativamente pocos días con ventilación mecánica o suplemento de oxígeno. (Ver Anexo. Tabla 2) ⁽¹⁹⁾

Biswas y colaboradores por su parte en el 2003, realizaron un intento en demostrar los efectos benéficos del suplemento con hormonas tiroideas y tratamiento precoz con hidrocortisona en la prevención de la displasia broncopulmonar. En este estudio no hubo efectos significativos con respecto a la muerte o falla de la extubación a los 7 días; o muerte o dependencia a oxígeno a los 14 días. Pero la PCA fue significativamente reducida en el grupo de tratamiento. No hubo diferencias significativas en los resultados adversos. ⁽²⁰⁾

Nuevamente en el 2004 reaparece la Dra. Cristina Watterberg, en un estudio aleatorizado, cegado, placebo controlado en el cual incluye 360 pacientes. La inflamación fetal fue determinada por la presencia de vasculitis, la cual fue registrada en la pared de los vasos umbilicales, gelatina de Whartons y placa corionica. En los neonatos expuestos a corioamnionitis sin inflamación fetal, la sobrevivencia sin displasia broncopulmonar no fue diferente entre los grupos; pero para los niños con inflamación fetal más corioamnionitis, los que fueron tratados con hidrocortisona tuvieron una importante mejoría en la sobrevivencia sin enfermedad pulmonar crónica. (Ver anexo. Tabla 3 y 4) ⁽¹⁶⁾

Posteriormente se presentó un estudio aleatorizado, cegado, placebo controlado, que incluyó tres hospitales universitarios en Finlandia (Oulu, Helsinki, and Kuopio), donde se utilizó la hidrocortisona para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica y no mostró una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevivencia sin displasia en el grupo tratado(64% vs. placebo 54%, OR 1.52, 95% CI 0.50-4.69). Aunque en el grupo tratado se acertó significativamente la duración de terapia con oxígeno (media de 34 días en hidrocortisona vs. 62 días en grupo placebo, P=0.02) y durante los siete días fue mucho más baja la presión media de la vía aérea (P=0.03). Estos resultados deben ser evaluados con mucha precaución debido a un posible error tipo II por el pequeño tamaño de la muestra (51 pacientes). ⁽¹⁾
(Ver anexo. Tabla 5)

Otro ensayo descrito en el trabajo de Outi-Maria Peltoniemi fue el realizado en un total de 87 recién nacidos en los cuales se aplicó el test de ACTH a través del cual se determinó los niveles basales y estimulados de cortisol, encontrándose en los resultados que la incidencia de displasia

broncopulmonar o muerte a las 36 semanas de edad post-mestrua fue mucho más baja en el grupo tratado con hidrocortisona con niveles de cortisol basal por debajo de la media ($p=0.02$). Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte en los pacientes con valores de cortisol basal o estimulados cercanos a la media. ⁽¹⁾

En el 2007 Bonsante y colaboradores presentan un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado que incluye 50 recién nacidos quienes fueron ventilados mecánicamente, con peso al nacimiento entre 500 y 1249 gramos, para evaluar si la hidrocortisona en fase temprana era capaz de aumentar la sobrevivencia sin enfermedad pulmonar crónica. Encontrándose que la sobrevivencia sin oxígeno fue mucho más alta en el grupo de hidrocortisona (64%) que en el grupo placebo (32%) y estas ventajas fueron mucho más evidente en los recién nacidos que no recibieron esteroides prenatales. En el grupo tratado se observó una menor incidencia de mortalidad y de hipotensión. La incidencia de perforación gastrointestinal y de efectos adversos fueron similares entre los grupos. ⁽²¹⁾

HIDROCORTISONA Y PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL.

Una de las complicaciones más temidas del uso de esteroides en recién nacidos preterminos es el riesgo de perforación gastrointestinal. Este evento ha sido reportado en un metaanálisis de tratamiento post-natal temprano con dexametasona, pero no en estudios aleatorizados o metanálisis de esteroides utilizados en fase moderadamente temprana o tardía. ⁽¹⁾

De acuerdo a dos publicaciones el tratamiento temprano con hidrocortisona aumentó el riesgo de perforación gastrointestinal ameritando la interrupción del proyecto debido a que el efecto adverso llegó a ser muy evidente. Pero en ambos estudios los pacientes se manejaron conjuntamente con indometacina o ibuprofeno para tratamiento del conducto arterioso persistente, sugiriéndose la presencia de un efecto iterativo. ⁽¹⁾⁽¹⁶⁾

En dos estudios aleatorizados en donde se evalúa la eficacia de la hidrocortisona en la hipotensión resistente a vasopresores, no se encontró diferencia en la incidencia de perforación gastrointestinal en el grupo tratado y grupo control. Por otro lado un curso de tratamiento temprano con hidrocortisona de 10 a 15 días se asocia más al riesgo de perforación gastrointestinal, que cuando el tratamiento se reduce a 5 días o menos. ⁽²⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

HIDROCORTISONA Y FUNCIÓN ADRENO CORTICAL.

relativa insuficiencia adrenal se define como el valor de cortisol que es inapropiadamente bajo para el nivel de estrés asociado a signos clínicos de insuficiencia. ⁽¹⁾⁽³⁾

La relación entre la función adrenocortical post-natal y la morbilidad en los recién nacidos preterminos ha sido evaluada y discutida en los últimos años. Se ha demostrado que los bajos niveles basales o estimulados de cortisol durante la primera semana de vida están asociados con un aumento en el riesgo de:

- Requerimientos de surfactante para el tratamiento del Síndrome de Dificultad Respiratoria.
- Displasia broncopulmonar; ya que estudios en animales mostró claramente que una disminución en la habilidad para producir cortisol resulta en una amplificación de la respuesta inflamatoria frente a un estímulo. En los recién nacidos quienes desarrollan displasia se ha encontrado un aumento del proceso inflamatorio pulmonar y una disminución temprana en las concentraciones de cortisol.
- Severa hipotensión y pobre perfusión.
- Aumento en el riesgo de PCA.⁽³⁾

HIDROCORTISONA Y NEURODESARROLLO.

En el estudio presentado por Outi-Maria Peltoniemi el tratamiento con hidrocortisona no demostró diferencias detectables en el crecimiento neurológico y somático entre el grupo placebo y el grupo tratado. Estos pacientes fueron evaluados por un único pediatra y neurólogo pediatra en cada una de los tres centros participantes, se utilizó la escala de desarrollo de Griffiths para evaluar el desarrollo global y la escala de Bayley of Infant Development II (BSID-II) para la evaluación sicométrica. El habla fue evaluada por un fonoaudiólogo. ⁽¹⁾

Lodygensky y colaboradores, en el 2005 trataron de evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento de la hidrocortisona en el desarrollo funcional y estructural del cerebro de neonatos preterminos utilizando la resonancia nuclear magnética tridimensional con avanzados procesos de imágenes y la valoración neurocognitiva. Los resultados indican que la hidrocortisona administrada durante el periodo perinatal no tiene efectos a largo plazo sobre las estructuras del desarrollo cerebral y los resultados neurocognitivos. El problema de este estudio es la población de pacientes que utiliza el investigador como grupo control. ⁽²³⁾

Watterberg y colaboradores en el 2007 evalúan a través de un examen neurológico estandarizado y la Escala de Desarrollo de Bayley, los efectos neurológicos y de crecimiento de bajas dosis de hidrocortisona en un total de

252 recién nacidos preterminos de muy bajo peso, los cuales fueron aleatorizados determinando así al grupo control y al grupo placebo. En este estudio la parálisis cerebral fue diagnosticada en el 13% del grupo con hidrocortisona vs al 14% del grupo placebo. Pocos de los pacientes tratados con hidrocortisona tenían un índice de desarrollo mental menor de 70 y más los recién nacidos tratados con hidrocortisona mostraron evidencia de conciencia de permanencia del objeto. No hubo diferencia significativa en la incidencia del deterioro en el neurodesarrollo (39% hidrocortisona y 44% grupo placebo). No hubo diferencias en las mediciones de crecimiento físico. Aunque los recién nacidos expuestos a corioamnionitis tratados con hidrocortisona tuvieron menos peso y menos estatura que el grupo control, pero no hubo evidencia de deterioro en el neurodesarrollo. Los recién nacidos no expuestos a corioamnionitis, tratados con hidrocortisona tuvieron menos probabilidad de un Índice de Desarrollo Mental menor de 70 o de recibir corticoides durante su seguimiento. ⁽²⁴⁾

HIDROCORTISONA Y RETINOPATIA DEL PREMATURO.

En el 2000, Termote y colaboradores, analizaron la posible relación entre el uso de esteroides post-natales y la incidencia y severidad de la retinopatía del prematuro, mediante un estudio retrospectivo de cuatro años. Se comparó los datos de 161 recién nacidos preterminos que fueron tratados con hidrocortisona para la prevención de displasia broncopulmonar con 252 niños controles. Usando un análisis de regresión logística la terapia con esteroides no estuvo asociada al aumento del riesgo de retinopatía ni al aumento en el riesgo de severidad; pero factores como la edad gestacional, el número de transfusiones sanguíneas, los días de ventilación mecánica y el extremado bajo peso al nacimiento si se correlacionaron con una $p < 0.05$. (Ver anexo. Tabla 7) ⁽²⁵⁾

3.4. JUSTIFICACION.

Proponer a la hidrocortisona como una alternativa terapéutica para facilitar la extubación y disminuir el riesgo de enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos pretérminos con muy bajo peso, ya que es la secuela crónica más frecuente en los sobrevivientes y continua siendo un problema general de todas las unidades de cuidados intensivos neonatales a nivel mundial; a pesar de la implementación de nuevas estrategias terapéuticas como el uso de esteroides prenatales, el uso de surfactante profiláctico, la introducción de nuevos modos ventilatorios, el uso de concentraciones bajas de oxígeno y la administración de sustancias antioxidantes entre otros.

Por otro lado parece ser que la hidrocortisona por su mecanismo de acción o por las dosis utilizadas tiene menos riesgo de generar efectos

adversos en el neurodesarrollo cuando se compara con la dexametasona, convirtiéndose la primera en una muy buena alternativa para la prevención de la displasia broncopulmonar.

Sin embargo existe evidencia insuficiente acerca de los beneficios versus riesgo del uso de la hidrocortisona en la prevención e la enfermedad pulmonar crónica en los recién nacidos pretérminos, habiendo la necesidad de tener un amplio conocimiento sobre el comportamiento de este medicamento a temprano y largo plazo; con el objetivo de poder ser utilizado en forma oportuna sobretodo en paciente con alto riesgo, y así ofrecer un abordaje terapéutico más eficaz encaminado a la prevención de secuelas y ofrecer a la sociedad seres humanos con mejor calidad de vida.

3.5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la hidrocortisona utilizada antes de las 96 horas de vida en la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros ventilados con edad gestacional igual o menor de las 32 semanas y peso igual o menor de los 1250 gramos, ingresados en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Instituto Nacional de Perinatología.

3.6. HIPOTESIS

H: La terapia temprana con bajas dosis de hidrocortisona durante la primera semana de vida disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en los neonatos prematuros a 20%.

HN: La incidencia de displasia broncopulmonar no se modifica con hidrocortisona a bajas dosis durante la primera semana de vida.

3.7. DISEÑO DEL ESTUDIO.

TIPO DE INVESTIGACION.

- EXPERIMENTAL

TIPOS DE DISEÑOS.

- EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

- ALEATORIZADO.
- DOBLE CIEGO.
- LONGITUDINAL.
- PROSPECTIVO.

3.8. METODOLOGIA.

LUGAR Y DURACION: Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología. Del 1 de abril del 2008 al 1 de abril del 2010.

UNIVERSO: Neonatos ventilados que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología "Dr. Isidro Espinosa de los Reyes" desde el 1 de abril del 2008 hasta 1 de abril del 2010.

UNIDAD DE OBSERVACION: Pacientes de ambos sexo, de 24 horas de edad, menores de 32 semanas de edad gestacional y con peso menor de 1500 gramos que requieran soporte ventilatorio durante sus primeras horas de vida por más de 24 horas.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Considerando una frecuencia de displasia broncopulmonar en la población de estudio del 32% y con la idea de reducir hasta un 16% con la maniobra terapéutica se obtuvo el siguiente tamaño de muestra utilizando el programa EPISTAT con la fórmula para estimación del tamaño de muestra de 2 proporciones no pareadas, un poder estadístico de 90% y un valor alfa del 5% se requieren 176 casos y 176 controles para un total de 352 pacientes. Durante el seguimiento se aceptará una pérdida máxima del 10% por lo cual se estima una cifra final de 320 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Menores de 32 semanas.
- Fase III de ventilación por más de 24 horas después de terapia con surfactante.
- Peso entre 500 y 1250 gramos.
- Consentimiento informado por los padres por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Anormalidades morfológicas mayores.
- Sepsis congénita.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Sean trasladados.
- Una vez firmado el consentimiento los padres se rehúsen a continuar en el estudio.

VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLE INDEPENDIENTE: Administración de hidrocortisona.

VARIABLE DEPENDIENTE: Displasia broncopulmonar.

VARIABLES DE CONTROL:

- Peso.
- Edad gestacional.
- Sexo.
- Retardo del crecimiento intrauterino.
- Presencia de corioamnionitis materna diagnosticada por patología.
- Terapia prenatal con glucocorticoides.
- Surfactante.
- Conducto arterioso.
- Hemorragia intraventricular grado III y IV.

OTRAS VARIABLES DE INTERES.

- Fase III de ventilación.
- Fase II de ventilación.
- Fase I de ventilación.

ADMINISTRACION DE HIDROCORTISONA.

- **GRUPO TRATADO.**

Dosis inicial: 1mg/kg/día cada 12 horas por 5 días.

Dosis de mantenimiento: 0.5mg/kg/día cada 12 horas por 2 días.

Total de días: 7 días.

Se escogió esta dosis por ser una a una y media veces la tasa de producción endógena basal normal de cortisol lo que equivale a 8-10mgm2día.

Se determinó 7 días como número total de tratamiento, primero porque la insuficiencia adrenocortical se presenta en la primera semana de vida y segundo porque un curso de tratamiento temprano con hidrocortisona de 10 a 15 días se asocia más al riesgo de perforación gastrointestinal, que cuando el tratamiento se reduce a menos días. (2) (4)

Hidrocortisona: Succinato de hidrocortisona. Ámpula 100mg.

Vía de administración: Intravenosa.

Inicio de la hidrocortisona: Entre las 24 horas de vida.

- **GRUPO CONTROL.**

Placebo: Solución fisiológica 0.9%. A igual volumen de lo administrado con hidrocortisona.

Intervalo de la dosis: Cada 12 horas.

Total de días: 7 días.

Vía de administración: Intravenosa.

Inicio de la solución placebo: Entre las 24 horas de vida.

- **TIEMPO MAXIMO DE INCLUSION DE LOS PACIENTES:** A las 24 horas de vida.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

DISPLASIA BRONCOPULMONAR: Se define según los criterios de Workshop. (Ver anexo. Tabla 1)

VARIABLES DE CONTROL:

- Peso: Porque los recién nacidos más pequeños pueden ser menos maduros y tener más riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar cuando se compara con los de mayor peso. ⁽⁶⁾
- Edad gestacional: Por que a mayor edad gestacional mayor madurez de su función adrenal y mejor producción de surfactante y por lo tanto menos riesgo de enfermedad de membrana hialina y de displasia broncopulmonar. ⁽⁶⁾
- Sexo: La enfermedad de membrana hialina es más frecuente en el género masculino que en el femenino aumentando el riesgo de displasia en esta población. ⁽⁶⁾
- Retardo del crecimiento intrauterino: Porque la función adrenal de estos niños podría correlacionarse mejor con la madurez que con el peso que presentan al nacimiento, ya que altos valores de cortisol han sido medidos en preterminos con restricción del crecimiento intrauterino comparado con los niños con apropiado crecimiento ⁽⁶⁾.
- Presencia de corioamnionitis materna diagnosticada por patología: Debido a que los efectos benéficos del suplemento con hidrocortisona pueden ser más evidentes en esta población de paciente debido a que la corioamnionitis esta asociada con aumento de la inflamación del pulmón y con el desarrollo de displasia broncopulmonar en recién nacidos intubados. Se prefiere que sea corioamnionitis histológica porque cuando es definida clínicamente la incidencia reportada es mucho más baja. ⁽¹⁹⁾
- Terapia prenatal con glucocorticoides: Por que los esteroides prenatales disminuyen la incidencia de enfermedad de membrana hialina y de hemorragia interventricular. Al disminuir la incidencia de enfermedad de membrana hialina hay menos riesgo de exposición del recién pretermino al oxígeno y por lo tanto de displasia broncopulmonar. Por otro lado la menor incidencia de hemorragia intraventricular implica un mejor neurodesarrollo. ⁽¹⁾
- Terapia con surfactante: Basado en un metaanálisis, el tratamiento temprano con surfactante como profilaxis dentro de las primeras dos horas de vida disminuye significativamente la mortalidad o displasia a las 36 semanas de edad de edad post-concepcional. ⁽¹⁾
- Presencia de conducto arterioso: Porque puede ser un factor de riesgo para prolongada terapia con soporte ventilatorio y aumentar el riesgo de

displasia broncopulmonar. En caso de requerir tratamiento médico puede a su vez aumentar el riesgo de complicaciones como la perforación gastrointestinal ^{(1) (3)}.

- Hemorragia interventricular grado III y IV: Definida según la clasificación Papile. Debido al mayor riesgo de mortalidad y morbilidad (HIV grado III: Mortalidad 10 y morbilidad 20%, HIV grado IV: Mortalidad 60% y Morbilidad 65 a 100%). ⁽²⁶⁾

OTRAS VARIABLES DE INTERES

- Fase III de ventilación: Definido por la presencia de ventilación nasofaríngea y ventilación mecánica.
- Fase II de ventilación: Definido por la presencia de CPAP.
- Fase I de ventilación: Definido por la presencia de casco cefálico. ⁽²⁷⁾

3.9. RECOLECCION DE DATOS.

VIGILANCIA.

PARAMETROS CLÍNICOS.

- Frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y tensión arterial con horario. En caso de detectarse hipertensión arterial se determinará la tensión arterial en las cuatro extremidades.
- Perímetro cefálico dos veces por semana.
- Perímetro abdominal, dos veces por turno si se encuentra en ayuno. Si ya se inició la vía oral se medirá perímetro abdominal pre y post-prandial.
- Peso dos veces por semana.
- Talla dos veces por semana.
- Fondo de ojo a los 28 días de vida.

PARAMETROS BIOQUÍMICOS.

- Hemocultivo, en caso de detectarse infección y previo inicio de tratamiento antimicrobiano.
- Glicemias capilares cada 8 horas.
- Glicemia central, en caso de existir alteración de la glicemia capilar.
- Labstix cada 8 horas.
- Biometría hemática completa cada 72 horas.
- Examen general de orina cada 72 horas.

- Sodio cada 72 horas.
- Potasio cada 72 horas.
- Cloro cada 72 horas.
- Calcio cada semana.
- Fósforo cada semana.
- Fosfatasa alcalina cada semana.
- Triglicéridos una vez por semana.
- Niveles de cortisol antes del inicio de la hidrocortisona y a las 24 horas de terminado el esquema.

NOTA ACLARATORIA: Se aclara que las muestras sanguínea tomadas forman parte del protocolo normal de vigilancia en la UCIN del paciente crítico. Excepto por los niveles de cortisol.

PARAMETROS IMAGENOLOGICOS.

- Radiografía de tórax y abdomen de acuerdo a criterio de médico tratante.
- Ecocardiograma a los 14 días de vida.

Ultrasonido transfontanelar al nacimiento, a las 72 horas y a la semana de vida. En caso de detectarse alguna alteración se continuará con controles cada semana. (Ver anexo. Tablas 8, 9, 10, 11, 12,13)

Los criterios para definir las alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas así como la sepsis, la hipertensión arterial están basados de acuerdo a la norma de perinatología. La enterocolitis necrosante aguda será definida según los criterios de Bell Modificado (ver anexo. Tabla 14). La hemorragia intraventricular será definida según la clasificación de Papile (ver anexo 15). La determinación de la presencia de miocardiopatía hipertrófica será establecida por ecocardiograma.

SEGUIMIENTO POR CONSULTA EXTERNA.

Cada paciente será vigilado por la consulta externa de seguimiento hasta los dos años de vida y se realizarán las siguientes valoraciones para determinar alteraciones en su desarrollo psicomotor y crecimiento:

- Por pediatría la valoración de Amiel Tison durante el primer año de vida y el examen neurológico de la clínica Mayo, durante el segundo año de vida.
- Valoración de Vojta, la valoración neuroconductual y la valoración de reacciones del desarrollo por estimulación neuromotora.
- Escala de Bayley por psicología.
- Fonoaudiología.
- Oftalmología. (28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)

Pediatría: La valoración de Amiel Tison es un instrumento de valoración neuromadurativa, es un examen simple rápido y fácil de realizar en la consulta pediátrica, donde se explora las características del sueño, vigilia, nervios craneales, función motora, tono muscular activo y pasivo, reflejos osteotendinosos y reflejos de equilibrio. La valoración se realizara a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad corregida. Los hallazgos de la exploración neurológica se consideraron como normales cuando todos los reactivos se exploran normales y anormal cuando se encontró uno o más reactivos fuera de la normalidad. La severidad de las anormalidades se agruparan de la siguiente manera:

Leve: Definida por la presencia de uno o más reactivos alterados en el tono activo y/o pasivo, tanto de extremidades superiores y/o inferiores, sin asimetrías, ó con los reflejos osteotendinosos aumentados o disminuidos, pero que a los doce meses presentaran adecuado control cefálico, ayuda para sentarse, sedestación independiente y con reflejos de equilibrio presentes (reacción de propulsión lateral del tronco o reflejo de paracaídas). ⁽²⁸⁾

Moderada: Definida por la presencia de asimetría en extremidades superiores y/o inferiores, con alteración en el tono activo o pasivo, pero con control cefálico adecuado, ayudara a sentarse, lograr la sedestación sin caída hacia delante o atrás por 30 segundos, con reflejos de equilibrio ausentes y sin alteraciones en la succión deglución. ⁽²⁸⁾

Severa: Definida por la presencia de actividad motora pobre para su edad, sin control cefálico, ausencia de sedestación independiente, enderezamiento de miembros inferiores en tijera, o con movimientos o posturas patológicas como opistótonos o movilidad estereotipada, y /o con problemas graves en la succión y deglución (necesidad de sonda de gastrostomía). ⁽²⁸⁾

El examen neurológico de la Clínica Mayo, es otro instrumento de valoración neurovegetativa, aplicado a partir del año de edad, fácil de realizar en donde se explora función motora, sensibilidad, función mental y función autonómica. La valoración se realizará cada 6 meses. Los hallazgos se consideraran como normales (cuando todos los reactivos que se exploran son normales) o anormales (cuando uno o más reactivos están fuera de la normalidad). ⁽²⁹⁾

Psicología: Se utilizará la Escala del Desarrollo de Bayley II. Esta escala se ha considerado durante mucho tiempo el criterio estándar para la valoración del desarrollo de recién nacidos y el subsecuente diagnóstico de retraso motor y cognitivo. Se examinaran niños desde el primer hasta los cuarenta y dos meses de edad. Incluye el índice de desarrollo mental (IDM) y el índice de desarrollo psicomotriz (IDP). El índice de desarrollo mental (MDI) evaluará la respuesta ambiental y sensorial y las habilidades preceptuales, de memoria, de aprendizaje y de lenguaje temprano y las habilidades de

comunicación. El índice de desarrollo psicomotor (PDI), evaluará las destrezas motoras finas y gruesas. El deterioro cognitivo o motor severo se define como un desarrollo psicomotor menor de 70 o desarrollo mental menor de 70 respectivamente. Se define como normal una clasificación de 84 ó más puntos. La valoración de Bayley se programará realizar anualmente. ⁽³⁰⁾

Estimulación Neuromotora: Durante el primer año de vida se realizará seguimiento cada 3 meses utilizando la escala de reacciones posturales de Vojta, la valoración neuroconductual de Benavides y el perfil de reflejos primitivos y de reacciones de desarrollo basado en Fiorentino. Al segundo año de vida el seguimiento se continuara cada 6 meses en el cual se realiza una valoración psicomotora que incluye la coordinación motora gruesa y fina, la integración del esquema corporal, la vigilancia del equilibrio estático y dinámico y el desarrollo de las habilidades manuales específicas.⁽³¹⁾

Fonoaudiología: Se evaluara la función auditiva mediante los siguientes métodos clínicos:

- Audiometría de observación conductual auditiva.
 - Búsqueda intencionada del reflejo cocleo-palpebral o auro palpebral.
 - Audiometría en campo libre.
- Test de reacción al nombre.
- Audiometría de tonos puros sinusoidales o tonal.
- Audiometría vocal fonética.
- Potenciales evocados auditivos de tallo.
- Timpanometria y reflejo estapedial. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Reflejo cocleo palpebral o auro palpebral: Se aplica dentro de los primeros seis meses de edad. Para la evocación de este reflejo se utilizan juguetes de alta intensidad sonora (por ejemplo la matraca) y se procede a realizar la exploración con el niño tranquilo, despierto, sin llorar y de preferencia sin movimientos para poder distinguir los cambios conductuales (reacciones de molestia a nivel facial, inicio de actividad motora, alteración del patrón respiratorio, reflejo de moro o semi-moro). Encontrándose las siguientes respuestas:

- Ausente.
- Dudosa.
- Presente pero débil.
- Presente y de fácil replicación.
- Lactante con hiperrespuesta). ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Audiometría en campo libre: También conocida como audiometría de distracción. Se aplica entre los seis y veinticuatro meses de edad. Consiste en la búsqueda de reflejos de orientación auditiva, visual o reflejos óculo céfalo giros, para ello el lactante sentado en piernas de su madre con su atención al frente y dentro de la cámara sono-amortiguadora, se le presentan sonidos de intensidad controlada a través de bocinas colocadas a la derecha y a la

izquierda a nivel de los oídos del niño y aproximadamente a un metro de distancia de la cabeza, observándose los cambios de la conducta del lactante ante los sonidos presentados. La respuesta de mayor valor consiste en la presencia de reflejos de orientación auditivo-visuales, es decir la localización del origen de la fuente sonora a la derecha y a la izquierda de sus oídos durante el segundo semestre de edad y posteriormente localizaciones de origen abajo y arriba entre los 12 y 24 meses. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Test de reacción al nombre: Tiene como meta identificar un umbral de percepción sonora. El material fonético empleado es el nombre de pila del niño. Se efectúa utilizando la cámara sono-amortiguadora y se menciona el nombre del niño a través de un micrófono, observando los reflejos de orientación auditiva-visual. Se aplicará entre los 9 y 36 meses de edad. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Audiometría de tonos puros sinusoidales o tonal: También conocida como audiometría de condicionamiento operante de refuerzo tangible. El niño al alcanzar los treinta meses de edad, es capaz de reaccionar de manera voluntaria a los sonidos. Uno de los métodos utilizados con frecuencia es que el niño responda adecuadamente (eleve la mano) a los cambios de frecuencia e intensidad de los sonidos. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Audiometría vocal fonética o logo-audiometría: Es similar a la prueba anterior, pero los estímulos acústicos, están formados por fonemas. El niño debe percibir y repetir correctamente los estímulos, los cuales no tienen significado. Los mecanismos de comprensión del lenguaje no intervienen, solo la discriminación auditiva. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Potenciales provocados auditivos de tallo: Su fundamento consiste en que un estímulo breve presentado en el oído genera una respuesta secuencial de impulsos nerviosos bien organizados en un gran número de fibras auditivas. Estas respuestas son generadas inicialmente por la vuelta basal de la cóclea. Ante cualquiera de los estímulos acústicos obtendremos cinco tipos de ondas con diferentes latencias:

Onda I: Se origina dentro del órgano de Corti. Corresponde al potencial de acción del nervio auditivo y refleja el tiempo de conducción periférica. Su prolongación sugiere patología del oído medio.

Onda II: Se origina en los núcleos cocleares y es cuando la vía auditiva presenta unas fibras contralaterales.

Onda III: Es originada en el núcleo olivar superior.

Onda IV: Es generada por el núcleo ventral del Lemisco Lateral.

Onda V: Es la más importante y su obtención se debe a la escala que la vía auditiva realiza en el tubérculo cuadrigémino posterior.

Se realizan al mes de edad. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Timpanometria y reflejo estapedial: Es una técnica objetiva de medida de la complianza o movilidad de la membrana timpánica y el sistema del oído medio. Es una prueba sencilla, segura, no dolorosa, no invasiva y no requiere la participación activa del niño. Es fácilmente realizable a partir de los nueve meses de edad, ya que en lactantes de menor edad los instrumentos no han sido estandarizados. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Para fines prácticos el grado de pérdida auditiva, puede ser clasificado en cinco tipos:

Audición normal.

Hipoacusia leve o superficial.

Hipoacusia media o moderada.

Hipoacusia severa.

Hipoacusia profunda. ⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Audición normal: El umbral de audición tonal no sobrepasa los 20 decibeles en la gamma de frecuencias conversacionales.

Hipoacusia leve o superficial: Para umbrales auditivos situados entre 25 y 40 decibeles. No comporta alteraciones significativas en la adquisición y desarrollo del lenguaje.

Hipoacusia media o moderada: La pérdida auditiva se sitúa entre 45 y 70 decibeles. No se percibe la palabra hablada, salvo que esta sea emitida a una fuerte intensidad, lo que implica dificultades para la comprensión y desarrollo del lenguaje.

Hipoacusia severa: La pérdida auditiva se sitúa entre 75 y 90 decibeles. No se oye la voz, excepto a intensidades muy elevadas. Se utiliza regularmente la lectura labial y es imprescindible el empleo de audífonos y el apoyo iodopédico para alcanzar el desarrollo del lenguaje.

Hipoacusia profunda: La pérdida auditiva supera los 90 decibeles y se presentan importantes alteraciones en el desarrollo global del niño, afectando a las funciones de alerta y orientación, estructuración temporo espacial y desarrollo intelectual y social. La valoración se realizará cada seis meses. ⁽³²⁾⁽³³⁾
⁽³⁴⁾

Oftalmología: La retinopatía del prematuro será definida y estratificada según el Sistema de Internacional de Clasificación de la Retinopatía del prematuro. Se realizará la primera valoración a los 28 días de vida y si es normal se continuara anualmente. En caso de ser anormal se continuara seguimiento cada 15 días y cuando se autolimite se procederá a realizar cada año. ⁽³⁵⁾ (Ver anexo. Tabla 16).

Parálisis cerebral será definida como un trastorno del tono postural y del movimiento de carácter persistente, secundario a una agresión no progresiva de un cerebro inmaduro. Acompañada o no de crisis convulsivas (un tercio de los casos), retraso mental (dos tercios), problemas visuales y problemas auditivos y del lenguaje. ⁽³¹⁾

3.10. PLAN DE ANALISIS.

Para el análisis de los datos se utilizarán medidas de tendencia central, χ^2 cuadrada, t de student y riesgo relativo.

3.11. ASPECTOS ETICOS.

Investigación con riesgo mayor al mínimo.

3.12. CONSENTIMIENTO INFORMADO. (Ver anexo 2)

3.13. ORGANIZACION.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

RECURSOS HUMANOS.

- Residente de neonatología.
- Personal de enfermería.
- Personal de farmacología.
- Personal de laboratorio.
- Oftalmólogo.
- Técnico de radiología.
- Radiólogo.
- Cardiólogo.

RECURSOS MATERIALES.

- Succinato de hidrocortisona (ámpula 100mg).
- Solución glucosada 5% (placebo).
- Papelería.
- Cinta métrica.
- Oftalmoscopio.
- Hemocultivo.
- Cortisol sérico.
- Tirillas para glicemias capilares.
- Tirillas para labstix.
- Glicemia central.
- Biometría hemática.
- Examen general de orina.
- Fosfatasa alcalina.
- Sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo sérico.
- Radiografía de abdomen.
- Ecocardiograma.
- Ultrasonido transfontanelar.

3.14. CAPACITACION DE PERSONAL

Todo el personal involucrado en este trabajo de investigación esta capacitado y no es necesario un entrenamiento adicional.

3.15. FINANCIAMIENTO

INTERNO _____ EXTERNO

Llenar formato de Presupuesto (siguiente página)

En caso de Financiamiento Externo, indicar fuente y monto

FUENTE _____

MONTO _____

(Ver anexo. Tabla 17)

3.16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA DE INICIO 1 de abril del 2008.

FECHA DE TERMINACION 1 de abril del 2010.

Ver anexo. Tabla 18.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Outi-Maria Peltoniemi. Corticosteroid treatment in the perinatal period. Efficacy and safety of antenatal and neonatal corticosteroids in the prevention of acute and long term morbidity and mortality in preterm infants. Paediatrics. 2007;1-110.
2. Evaluación antropométrica y bioquímica en el lactante con enfermedad pulmonar crónica alimentados con leche especial para prematuros. Tesis 2007. Dra Lisbeth Solorio Rodriguez.
3. Kristi Watterberg, MD* Fetal Adrenal Development: Implications for Lung Development and Postnatal Disease. NeoReviews.2006; Vol.7 No3:135-142.
4. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics.1995; 95:120-125.
5. Huysman MA, Hokken-Koelega AC, J. De Ridder MA, Sauer PJ. Adrenal function in sick very preterm infants. Pediatrics Res. 2000; 48:629-634.
6. Scott SM, Watterberg KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. Pediatrics Res. 1995; 37:112-116.
7. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE. Adverse effects of early dexamethasone in extremely low birth weight infants. N Engl J Med. 2001; 344:95-1.
8. Stark AR. Risks and benefits of postnatal corticosteroids. NoeReviews. 2005; 6:99-103.
9. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. N Engl J Med. 2004; 350:1304.
10. Baud O, Laudenback V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. Pediatr Res. 2001; 50:706-711.
11. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and developing brain. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2000; 83: 154-157.

12. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroid for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.

13. He J, Varma A, Weissfeld LA, Devaskar SU. Postnatal glucocorticoid exposure alters the adult phenotype. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287: 198-208.

14. Baud O, Foix L, Kaminski M. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 1999, 342: 1190-1196.

15. Heidi Jalving M, Kamphuis PJ, Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VW, Heijnen Cj. Short and long term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr* 2003; 92: 827-835.

16. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004; 114:1649-57.

17. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972:526-534.

18. Bouchier D & Weston PJ. Randomized trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76:1997; 174-178.

19. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999; 104:1258-62.

20. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial-thyroid hormone replacement in neonates. *Pediatr Res*. 2003; 53:48-56.

21. Bonsante. Bajas dosis tempranas de hidrocortisona en recién nacidos muy pretérminos: un estudio aleatorizado, placebo controlado. *Neonatology*. 2007;91(4):217-21
22. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, Chan IH, Lee AW, Wong E, Chan HB, Lam CW, Lee BS & Fok TF. A double blind, randomized, controlled study of a stress dose of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 117: 367-375.
23. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, Gex-Fabry M, Lieftink AF, Lazeyras F, Groenendaal F, De Vries LS, Huppi PS. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005; 116:1-7.
24. Kristi Watterberg MD, Michele L. Shaffer, Mary J. Mishefske, Corinne L. Leach, Mark C. Mammel, Robert J. Couser, Soraya Abbasi, Cynthia H. Cole, Susan W. Aucott, Elizabeth H. Thilo, Henry J. Rozycki and Conra Backstrom Lacy. Growth and Neurodevelopmental Outcomes After Early Low-Dose Hydrocortisone Treatment in Extremely Low Birth Weight Infants *Pediatrics*. 2007; Vol 120. No1. Julio.
25. Termote J, Schalij-Delfos N, Rogier A, Donders T, Bernard P. Do Postnatal glucocorticoids and retinopathy of prematurity relate. *American Journal Of perinatology*. 2000: Vol 17. No 6:291-298.
26. Sola A, Rogido M. Cuidados especiales del feto y del recién nacido. 2001; 1:877-896.
27. Goldsmith J, Karotkin E. Ventilación asistida neonatal. Introducción a la ventilación asistida. 2005; 1: 3-22.
28. Ramirez C, Arreola G. Neurodesarrollo en recién nacidos preterminos. Tesis. 2007.
29. Miembros del Departamento de Neurología y del Departamento de Fisiología y Biofísica, Clínica Mayo y Fundación Mayo para Educación Médica e Investigación, Escuela de Graduados, Universidad de Minnesota, Rochester, Minnesota. Examen Clínico Neurológico. Reimpresión 2006.

30. Harris SR, Megens AM, Backman CL, Hayes. Stability of the Bayley II Scales of Infant Development in a sample of low-risk and high-risk infants. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2005, 47: 820–823

31. Fernández Carrocera, Jonguitud Aguilar, Ortigosa Corona, Barrera Reyes, Martínez Cruz, Ibarra Reyes, Rodríguez Pérez. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonatos tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Rev Panam Salud Publica*. 1991; 5(1): 29-35

32. Martínez C. Factores de riesgo para hipoacusia en el recién nacido. Servicio de Medicina de la Comunicación Humana. Departamento de Seguimiento Pediátrico. Instituto Nacional de Perinatología. 2005.

33. Martínez C, Kioko I, Fernandez L, Trujillo M. Exploración otoneurológica en escolares egresados de una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2000; 57: 554-563.

34. Martinez C, Fernandez C. Evaluación Audiologica del niño con peso extremadamente bajo al nacer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2001;58: 843-853.

35. Harrell SN, Huffman B. Retinopathy of Prematurity: The Disease Process, Classifications, Screening, Treatment, and Outcomes. 2007: 26 (6). 371- 378.

ANEXO 1.

TABLA 1.
CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

Edad gestacional	Menor de 32 semanas	Mayor o igual de 32 semanas.
Punto de valoración	36 semanas de edad post-menstrual o egreso a casa. (cualquiera de los dos eventos que se de primero)	Más de 28 días pero menos de 56 días de edad post-natal o al egreso (cualquiera de los dos eventos que se de primero)
	Tratamiento con oxígeno mayor del 21% por al menos 28 días o más.	
Displasia broncopulmonar leve	Respiración al aire ambiente a las 36 semanas post-menstrual o al egreso.	Respiración al aire ambiente a los 56 días de edad post-natal o al egreso.
Displasia broncopulmonar moderada.	Necesidad de oxígeno menor del 30% a las 36 semanas post-menstrual o al egreso.	Necesidad de oxígeno menor del 30% a los 56 días de edad post-natal o al egreso.
Displasia broncopulmonar severa.	Necesidad de oxígeno mayor o igual al 30% a las 36 semanas post-menstrual o al egreso.	Necesidad de oxígeno mayor o igual a los 56 días de edad post-natal o al egreso.

TABLA 2.

Profilaxis en insuficiencia adrenal temprana para la prevención de displasia broncopulmonar: Un estudio piloto 1999.						
Resultados primarios.						
Resultados	Población total (n=40)			Población con corioamnionitis (n=22).		
	Tdo n=20	Pbo n=20	<i>p</i>	Tdo n=14	Pbo N=8	<i>p</i>
Sobrevivientes sin oxígeno a las 36 semanas.						
Resultados	12 (60%)	7 (35%)	.02	8 (57%)	1 (13%)	.04
De los sobrevivientes.						
DBP 36 sem	5 (29%)	10 (59%)	.04	3 (38%)	5 (83%)	.03
PDVM	25	32	.03	18	45	.02
PDFM. 4	7	28	.06	7	45	.06
PDFM .25	48	69	.02	48	97	.03
PEH	88	96	.5	86	99	.12
ECO	4(24%)	8 (47%)	.04	3(27 %)	5 (83%)	.03
PDD	3	12	.14	0	18	.05
P36S	1928± 234	1803± 274	.22	2072± 87	1815± 215	.03
CC36S	30.8±1	30.4±1.5	.4	31.1± 1.1	30.4±1 .3	.27

- Tdo: Tratado.
- Pbo: Placebo.
- DBP: Displasia broncopulmonar.
- PDVM: Promedio de días en ventilación mecánica.
- PDFM.4: Promedio de días con fiO2 mayor del 40%.
- PDFM .25: Promedio de días con fiO2 mayor del 25%.
- PEH: Promedio de días de estancia hospitalaria.
- ECO: Egreso con suplemento de oxígeno.
- PDD: Promedio de días con dexametasona.
- P36S: Peso a las 36 semanas post-concepcional.
- CC36S: Perímetro cefálico a las 36 semanas postconcepcional.

TABLA 3.

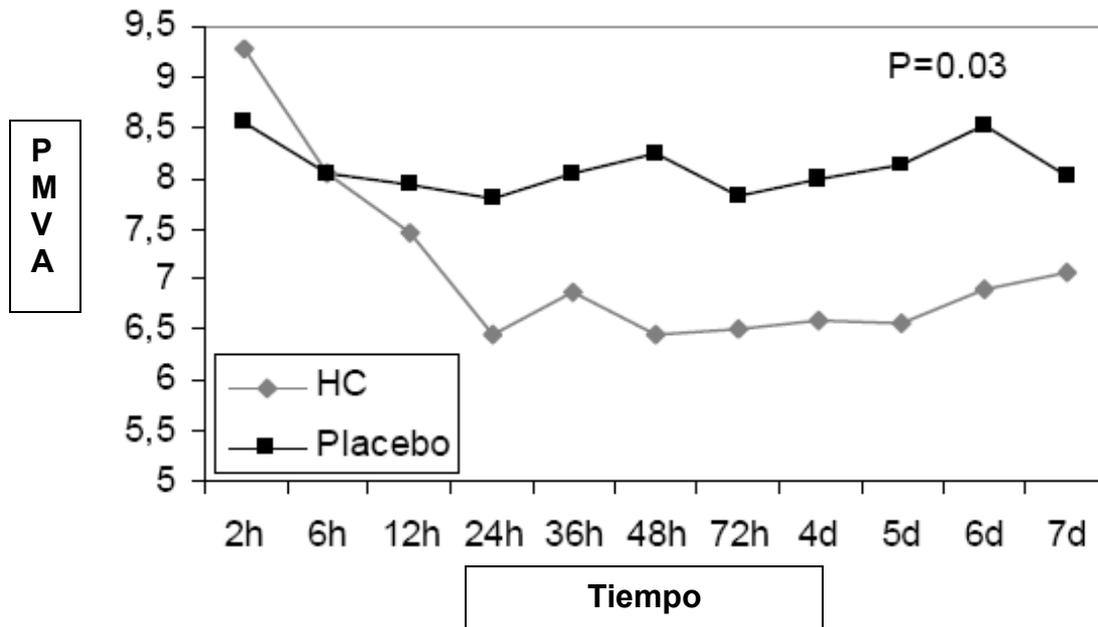
Profilaxis en insuficiencia adrenal temprana para la prevención de displasia broncopulmonar: Un estudio multicentrico 2004.			
Resultados primarios.			
Resultado	Hidrocortisona	Placebo	OR
Sobreviviente sin DBP: Clínica	63/179 (35%)	60/178 (34%)	1.20 (0.72-1.99)
Sobreviviente sin DBP: Fisiológica.	73/170 (43%)	67/161 (42%)	1.23 (0.74-2.04)
Muerte a las 36 semanas.	27/180 (15%)	28/180 (16%)	0.86 (0.46-1.61)
Muerte a la salida	31/180 (16%)	31/178 (17%)	0.89 (0.48-1.63)
Recién nacidos con corioamnionitis histológica.			
Sobreviviente sin DBP: Clínica	28/73 (38%)	18/76 (24%)	4.59 (1.60-13.15) (P_ .005)
Sobreviviente sin DBP: Fisiológica.	31/67 (46%)	23/65 (35%)	2.66 (1.04-6.79) (P_ .04)
Muerte a las 36 semanas.	7/73 (10%)	14/76 (18%)	0.11 (0.02-0.67) (P_ .02)
Muerte a la salida	9/73 (12%)	16/76 (21%)	0.20 (0.05-0.80) (P_ .02)
Recién nacidos sin corioamnionitis histológica.			
Sobreviviente sin DBP: Clínica	24/66 (36%)	30/68 (44%)	0.73 (0.32-1.70)
Sobreviviente sin DBP: Fisiológica.	30/66 (45%)	32/64 (50%)	0.92 (0.39-2.21)
Muerte a las 36 semanas.	11/66 (17%)	6/69 (9%)	2.21 (0.66-7.37)
Muerte a la salida	11/66 (17%)	6/67 (9%)	2.06 (0.62-6.88)
Recién nacidos con corioamnionitis desconocida.			
Sobreviviente sin DBP: Clínica	11/40 (28%)	12/34 (35%)	0.57 (0.15-2.16)
Sobreviviente sin DBP: Fisiológica.	12/37 (32%)	12/32 (38%)	0.82 (0.20-3.31)
Muerte a las 36 semanas.	9/41 (22%)	8/35 (23%)	1.21 (0.30-4.91)
Muerte a la salida	11/41 (27%)	9/35 (26%)	1.52 (0.40-5.78)

TABLA 4.

Profilaxis en insuficiencia adrenal temprana para la prevención de displasia broncopulmonar: Un estudio multicentrico 2004.			
Resultados clínicos.			
Resultado	Hidrocortisona	Placebo	OR
Peso a las 36 semanas	2014 ±318	2034 ± 351	.22
Perímetro cefálico a las 36 semanas	31.2 ±1.5	30.9 ±1.6	.25
Estancia hospitalaria	98 (81-121)	96 (79-117)	.85
Soporte respiratorio.			
Días de ventilación	32 (13-54)	35 (17-47)	.86
Días con oxígeno	69 (54-78)	69 (56-81)	.16
Días con fíO₂ >40%	25 (6-50)	29 (9-48)	.08
Otros resultados.			
Persistencia de ductus	94/180 (52%)	89/180 (49%)	1.02 (0.63-1.66)
Infección nosocomial	80/180 (44%)	75/180 (42%)	1.08 (0.70-1.68)
Leucomalasia periventricular	8/112 (7%)	9/119 (8%)	0.98 (0.33-2.94)

TABLA 5.

Hidrocortisona neonatal temprana: Un estudio de tratamiento.



PMVA: Presión Media de la vía aérea.

TABLA 6.

Rangos de referencia de niveles de cortisol basal y estimulados en recién nacidos preterminos.							
Estudio	Dosis	EG	Número de pacientes	Edad días	Cortisol basal	Cortisol Estimulado.	
						30min	60 min
Test de ACTH.							
Hingre 1994	36 µg/kg	26 ± 2	25	4	207±23.5		504.9 ± 38.9
Bolt 2002	1 µg/kg	28.1± 1.2	13	5-10	178±15	391±20	516 ± 33
Bolt 2002	1 µg/kg	30.1 ± 1.1	11	5-10	250±42	542±59	733 ± 89
Nykänen 1999	0.5 µg/1.73m ²	28 (25-30)	12	3-15	190(60-357)	391 (190-631)	
Nykänen 1999	250 µg/1.73m ²	28 (25-30)	12	3-15	117(44-384)		587 (331-1445)
Watterberg 1995	3.5 µg/kg	24-33	59	5-7	5 (2.5-7.1) µg/dL	13.3 (10.0-15.0)	
Hanna 1993	62.5 µg	24-31.5	12	4 (2-7)	603.5±130.5		882.7 ± 136.6
Test de CRH.							
Hanna 1993	1µg/kg	24-31.5	17	4 (2-7)	349.3 ±58.1		568.7 ± 60.2
Bolt 2002	1µg/kg	28.9 ± 1.6	13	10 (7-15)	350 ± 115	582 ± 201	
Bolt 2002	1µg/kg	29.0 ± 1.0	5	13 (8-19)	256 ± 120	509 ± 167	
Bolt 2002	2 µg/kg	29.1 ± 1.3	6	12 (8-21)	330 ± 154	815 ± 212	
Ng 2002*	1 µg/kg	27.9 (26.0-30.1)	28	7	286 (96-847)	513 (257-1022)	
Ng 2002	1 µg/kg	28.6 (26.4-30.1)	72	7	221 (81-589)	404 (189-866)	

TABLA 7.

Relación de los esteroides post-natales y la retinopatía del prematuro.		
Factores de riesgo para retinopatía del prematuro.		
	P	OR
Edad gestacional	0.0001	0.663 0.550-0.801
Número de transfusiones sanguíneas	0.0028	1.225 1.072-1.4
Duración de la ventilación mecánica	0.0029	1.05 1.017-1.084
Peso < 1000 gramos	0.0035	2.378 1.328-4.256
Tratamiento con hidrocortisona	0.272	0.773
Factores de riesgo para severa retinopatía.		
Duración de la ventilación mecánica	0.0035	1.08 1.03-1.14
Peso < 1000 gramos	0.0337	4.915 0.98-24.7
Tratamiento con hidrocortisona	0.16	0.44

RESULTADOS PRIMARIOS

TABLA 8.

Resultados	Tratado	Control
Con DBP		
Sin DBP		

TABLA 9.

Variables de control.	
Parámetro.	Paciente.
Peso.	
Edad gestacional.	
Sexo.	
Retardo del crecimiento intrauterino.	
Presencia de corioamnionitis materna diagnóstica por patología.	
Terapia prenatal con glucocorticoides.	
Terapia con surfactante.	
Presencia de conducto arterioso.	
Hemorragia intraventricular grado III y IV.	

TABLA 10

Parámetro	Paciente	Número de días.
Ventilación mecánica.		
Fase II de ventilación.		
Fase I de ventilación.		

RESULTADOS SECUNDARIOS.**TABLA 11**

Parámetros Clínicos.		
Parámetro	Paciente	Resultado.
Frecuencia cardíaca		
Frecuencia respiratoria		
Temperatura		

Tensión arterial		
Perímetro cefálico		
Perímetro abdominal		
Peso		
Talla		
Fondo de ojo		

TABLA 12

Parámetros bioquímicos.		
Parámetro	Paciente	Resultados.
Hemocultivo		
Glicemias capilares		
Glicemias centrales		
Labstix		
Biometría hemática		
EGO		
Sodio		
Potasio		
Cloro		
Calcio		
Fósforo		
Fosfatasa alcalina		
Triglicéridos		

TABLA 13

Parámetros imagenológicos.		
Radiografía de abdomen		
Ecocardiograma		
Ultrasonido transfontanelar.		

TABLA 14.

Criterios Modificados de la Clasificación de Bell, para enterocolitis necrosante aguda.				
Et	Clasificación.	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA	Sospecha de enterocolitis necrosante	Inestabilidad de la temperatura, apnea, bradicardia,	Aumento del residuo, distensión abdominal leve, vómito,	Normal o dilatación intestinal leve.

	e Aguda.	letargia.	sangre oculta en heces.	
IB	Sospecha de enterocolitis necrosante aguda.	Igual que la anterior.	Salida de sangre rojo brillante por el recto.	Igual que la anterior.
II A	Enterocolitis necrosante aguda confirmada: Enfermedad Leve.	Igual que la anterior.	Igual que la anterior más ausencia de ruidos intestinales, con hipersensibilidad abdominal o sin ella.	Dilatación intestinal, íleo, neumato sis intestinal.
II B	Enterocolitis necrosante aguda confirmada: Enfermedad Moderada.	Igual que la anterior más acidosis metabólica y trombocitopenia leve	Igual que la anterior más falta de ruidos intestinales, hipersensibilidad abdominal definida, con celulitis o masa en el cuadrante inferior derecho o sin ella.	Igual que la IIA más gas en la vena porta, con ascitis o sin ella.

CONTINUACIÓN DE TABLA 14.

Criterios Modificados de la Clasificación de Bell, para enterocolitis necrosante aguda.				
Eta pa	Clasifica cion.	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos.
IIIA	Enterocolitis	Igual que IIB, más hipotensión,	Igual que la anterior más signos de	Igual que la IIB más ascitis

	necrosante Aguda avanzada: Enfermedad grave con intestino intacto.	bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria y metabólica, coagulación intravascular diseminada y neutropenia.	peritonitis generalizada, hipersensibilidad notoria y distensión de abdomen.	definida.
IIIB	Enterocolitis necrosante Aguda avanzada: Enfermedad grave con intestino perforado	Igual que la IIIA.	Igual que la IIIA.	Igual que la IIB más neumoperitoneo.

TABLA 15.

Clasificación de Papile.	
Grado I.	Subpendimaria.
Grado II.	Hemorragia intraventricular sin dilatación.
Grado III.	Hemorragia intraventricular con dilatación.
Grado IV.	Hemorragia intraventricular con dilatación ventricular y extensión intraparenquimatosa.

TABLA 16.

Sistema de Clasificación Internacional de la Retinopatía del Prematuro (ICROP).	
Estadio 1	Línea de demarcación entre la

	porción vascular y avascular de la retina
Estadio 2	Estructura en cadena entre la porción vascular y avascular de la retina.
Estadio 3	Crecimiento de vasos diminutos desde la línea de demarcación a la porción externa del ojo.
Estadio 4 A	Separación parcial de la retina con la macula aún pegada.
Estadio 4 B	Separación parcial de la retina con la mácula despegada.
Estadio 5	Desprendimiento total de la retina.
Enfermedad plus.	Vasos sanguíneos dilatados y tortuosos en el polo posterior del ojo.

TABLA 17.

Presupuesto.				
Sub-cuenta	CONCEPTO	NÚMERO	COSTO UNITARIO	COSTO SUBTOTAL

			(paciente, caso, muestra, encuesta, etc.)	
01	Unidad de Investigación			
02	Personal auxiliar			
03	Estudios especiales			
04	Materiales y equipo			
05	Honorarios de investigadores			
Costo total				

TABLA 18.

Nº	ACTIVIDAD
.	

MES CALENDARIO PROGRAMADO

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
DISEÑO Y DESARROLLO TÉCNICO	X																	
RECOLECCIÓN DE DATOS						x	x	x	x	x	X	x	X	x				
PROCESAMIENTO DE DATOS								x	x	x	X	x	X	x				
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN												x	X	x				
REDACCIÓN DEL INFORME FINAL															x	x		
ELABORACIÓN DE ARTÍCULO																	x	x

ANEXO 2.

TEXTO DECLARATORIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México DF a _____ de _____ 2008.

La displasia broncopulmonar es un padecimiento pulmonar que se presenta en bebés muy pequeños gravemente enfermos que han recibido oxígeno durante largos periodos de tiempo o que han estado con una máquina respiradora durante el tratamiento de la llamada enfermedad de membrana hialina, que se caracteriza por la deficiencia de una sustancia que recibe el nombre de surfactante. Esta enfermedad es común en prematuros

cuyos pulmones no estaban completamente desarrollados al nacer. Una alternativa muy importante para prevenir la aparición de la displasia broncopulmonar es el uso de un medicamento llamado hidrocortisona, el cual será aplicado a las 5 horas de vida y durante 8 días, a través de la vena.

Durante el tratamiento se pueden presentar algunos efectos secundarios los cuales se describen a continuación: sangrado o inflamación del intestino, aumento del azúcar en la sangre, aumento de la presión arterial, infección, aumento del sodio en sangre, entre otras y en cuyo caso suspenderemos el estudio.

YO _____ padre (o madre) del paciente _____.

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en esta investigación cuyo objetivo, procedimiento, beneficios y riesgos me han sido claramente explicados. A sabiendas que existirán dos grupos uno de casos y uno control y que mi hijo podrá o no recibir el medicamento (hidrocortisona).

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que al momento de firmar la presente no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que deba brindar y que toda la información de la participación de mi hijo en este estudio será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Firma del familiar.

Domicilio y teléfono.

Domicilio y teléfono.