

COMENTARIOS

Hidroclortisona neonatal temprana: estudiar en vez de tratar

Desde principio de los años setenta se han realizado estudios aleatorizados sobre hidroclortisona (HC), a dosis correspondientes o superiores a la secreción endógena de corticoides durante el estrés¹. Últimamente, el propósito ha sido estabilizar una tensión arterial muy baja o disminuir el riesgo de displasia broncopulmonar^{2,3} (DBP).

Según los estudios experimentales, los efectos hemodinámicos beneficiosos se deben, en gran medida, al aumento de la contractilidad del músculo liso cardíaco⁴. Los corticoides aumentan los receptores adrenérgicos cardiovasculares, favorecen la función de la barrera endotelial microvascular, y la HC ejerce un efecto sobre el músculo cardíaco mediado por los mineralcorticoides. El corticoide promueve el cierre del conducto arterial (PCA) y disminuye la síntesis de prostaglandinas y de la óxido nítrico sintetasa endotelial⁵. La presión de perfusión es una función que, junto con la resistencia a la perfusión y la capacidad de transporte de oxígeno, determinan el suministro de oxígeno a los tejidos. La perfusión cerebral pasiva por presión, evidente en algunos neonatos muy prematuros, va a favor de las intervenciones que aumentan y estabilizan la presión de perfusión.

Los ensayos aleatorizados controlados con placebo muestran los beneficiosos efectos hemodinámicos de la HC. En un ensayo monocéntrico aleatorizado sobre 48 neonatos (edad gestacional media 26,6 semanas, PN < 1.500 g, media 920 g), la HC se administró a 3 mg/kg/día, fraccionados en tres inyecciones i.v. durante 4 días, a partir de la primera semana (media de 11 h) como tratamiento de una hipotensión refractaria³. Pese al aumento de la tensión arterial media, no disminuyó la necesidad de infusión de dopamina, dobutamina y suero fisiológico, ni hubo efectos detectables sobre la PCA u otros resultados. En tres ensayos aleatorizados que estudiaron la influencia de la HC neonatal temprana sobre la supervivencia sin DBP, los cambios hemodinámicos agudos fueron estudiados como resultados secundarios. En un estudio realizado en 3 centros, iniciado antes de las 24 horas de edad, sobre 52 neonatos con significativa dificultad respiratoria (edad gestacional media 26,6 semanas, PN < 1.250 g, media 890 g), se administró HC a 2 mg/kg durante 2 días, 1,5 mg/kg durante 2 días y luego una disminución gradual durante 6 días⁶. No se informó un efecto significativo sobre la tensión arterial o la necesidad de vasopresores, mientras que disminuyó el riesgo de PDA^{6,7}. En el estudio aleatorizado bicéntrico de Watterberg et al², 40 neonatos pretérmino (edad gestacional media 25,3 semanas, PN 500-999 g, media 750 g) recibieron tratamiento con HC 1 mg/kg/día desde las 48 horas y durante 9 días, seguidos de una disminu-

ción gradual durante 3 días. Este estudio no reveló diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos. Un estudio multicéntrico similar, realizado por Watterberg et al⁸ (360 neonatos con PN 500-999 g, media 735 g, edad gestacional media 25,3 semanas), reveló que el tratamiento con HC aumenta la tensión arterial media, sin diferencia en la necesidad de vasopresores, aporte de líquidos o incidencia de PCA. Los variables resultados de tratamiento en estos ensayos, fundamentalmente pequeños, pueden reflejar las diferencias en la indicación y la posología de HC y las diferencias de otras prácticas de tratamiento. Por ejemplo, Ng et al³ utilizaron infusiones de suero fisiológico en el tratamiento de la hipertensión, mientras que el estudio de Peltoniemi et al⁶ tenía pautas liberales para la transfusión de concentrado de hemáties⁹, administrados en forma de infusión lenta y a pequeños volúmenes.

Tanto la baja tensión arterial sistémica como la PCA con importante derivación izquierda-derecha son resultados sustitutivos asociados con resultados adversos como la muerte, el retraso del desarrollo neurológico o la DBP, en algunos estudios. El corticoide antiinflamatorio protege además al pulmón manteniendo la integridad de la barrera capilar alveolar, aumentando la secreción de surfactante, la inducción del transporte de iones a través del epitelio alveolar y otras funciones de defensa. Por otra parte, una gran dosis de glucocorticoides provoca un mal crecimiento y alveolización pulmonar, característico de la DBP, mientras que bajos valores de cortisol pueden favorecer el crecimiento pulmonar¹⁰.

Un ensayo sobre HC¹¹, y un estudio prospectivo de los neonatos expuestos a HC tras la primera semana de vida¹², no han observado retraso del desarrollo neurológico ni parálisis cerebral en los niños expuestos a dexametasona (DEX) en los primeros días de vida. Estas observaciones son prometedoras. El mecanismo propuesto en la patogénesis del resultado neurológico anormal tras el tratamiento con DEX es la excesiva activación de los receptores glucocorticoides, que induce la apoptosis y la muerte neuronal. La fijación preferencial de HC al receptor mineralcorticoide puede no provocar un defecto deletéreo similar. La administración temprana de HC en los actuales ensayos todavía no puede declararse libre de secuelas neurológicas adversas. Pese a la insuficiencia de la evidencia, la administración de HC a los neonatos de muy bajo peso al nacimiento poco después del parto se ha convertido en práctica habitual en muchos centros¹³.

Los ensayos recientes sobre la prevención de la DBP con HC han sido interrumpidos por el aumento del riesgo de perforación intestinal^{6,8}. Esta complicación coinci-

dió con la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroides, conocidos por disminuir la perfusión intestinal. Según los informes retrospectivos, la administración de indometacina puede asociarse con perforación intestinal. La administración de corticoides acelera el normal desarrollo de la mucosa intestinal, provocando la hipertrofia mucosa y el adelgazamiento del músculo liso. Además, una citoquina proinflamatoria inactiva la enzima limitante del catabolismo del cortisol en el epitelio intestinal¹⁴. El aumento local de corticoides y la disminución de prostaglandinas pueden predisponer a la perforación. Ésta y otras posibles complicaciones (hipertensión, hiperglucemia, hemorragia gástrica, aumento del riesgo de infecciones) deben sopesarse frente a los beneficios de la HC. En los ensayos realizados hasta ahora, la dosis inicial y la duración del tratamiento con HC han sido variables. Ninguno ha ajustado la posología a las características individuales de la capacidad del eje hipotálamo-suprarrenal para reconocer el estrés. Al fin y al cabo, la deficiencia suprarrenal transitoria o relativa observada en algunos neonatos muy prematuros puede necesitar la intervención farmacológica.

En el estudio de Ng et al³, la HC no ejerció una influencia detectable sobre el riesgo de DBP ni sobre los efectos secundarios. En el análisis post hoc, Peltoniemi et al⁶ observaron que las concentraciones séricas de cortisol antes del tratamiento se asociaron con los efectos del tratamiento. Los neonatos con bajos valores endógenos de cortisol y escasa respuesta de cortisol a la ACTH (inferior a la mediana) corren alto riesgo de DBP. En este grupo, el tratamiento con HC disminuyó el riesgo de DBP sin perforaciones intestinales espontáneas. Por otra parte, los neonatos con valores de cortisol superiores a la mediana al nacimiento tendieron a mostrar un menor riesgo inicial de DBP, y la administración de HC a estos neonatos se asoció con perforación intestinal. En la población con bajos valores de cortisol antes del tratamiento, el 19% tuvo una corioamnionitis confirmada y el 34% preeclampsia, mientras que, en los que tuvieron valores elevados de cortisol antes del tratamiento, el 64% había presentado corioamnionitis y el 4% preeclampsia⁶. Por otra parte, Watterberg et al⁸ observaron que el suplemento con HC disminuyó el riesgo de DBP en la corioamnionitis, mientras que el resto de la población careció de beneficio. Según el análisis de subgrupo, el bajo valor de cortisol antes del tratamiento, inducido por ACTH, predijo la DBP, mientras que los neonatos con perforación intestinal espontánea tendieron a mostrar valores elevados de cortisol.

En los ensayos individuales, los efectos beneficiosos de la HC fueron variables y, en general, menores que los inicialmente observados. La perforación intestinal local es un efecto adverso secundario que oscurece los intentos de introducir la HC en el tratamiento neonatal temprano. ¿Quizá estamos llegando a los límites de las prácticas terapéuticas actuales para mejorar la adaptación temprana de los neonatos más inmaduros? También es posible que debamos modificar la posología, limitar las interacciones medicamentosas y revisar la selección de pacientes. En el pasado se propuso la evaluación de la inmadurez pulmonar antes del tratamiento glucocorticoide prenatal o tensioactivo al nacer. Sin embargo, estos tratamientos demostraron buena relación coste-efectividad y seguridad para los neonatos pretér-

mino extremo. ¡No siempre tendremos tanta suerte! El análisis de laboratorio del feto y el neonato de muy alto riesgo puede ser crucial para escoger el tratamiento neonatal agudo. Al nacer, o poco después, se monitorizan estrechamente las funciones vitales de los neonatos de muy bajo peso al nacimiento. Los síntomas indeseables suelen ser tratados de forma aguda y enérgica, en un intento para prevenir la progresión. Aunque esta estrategia suele tener éxito, el defecto subyacente todavía no se ha definido. La dificultad respiratoria y la baja tensión arterial son síntomas frecuentes en la vida temprana, pese a sus elevados valores de esteroides endógenos. Proponemos la necesidad de incorporar medidas del cortisol en los ensayos con corticoides de neonatos de muy alto riesgo en la vida temprana.

MIKKO HALLMAN, MD, PhD, OUTI PELTONIEMI, MD,
Y TIMO SAARELA, MD, PhD

Department of Pediatrics, University of Oulu, Finlandia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW Jr., Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972; 50:526-34.
2. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1258-63.
3. Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*. 2006;117:367-75.
4. Seri I. Hydrocortisone and vasopressor-resistant shock in preterm neonates. *Pediatrics*. 2006;117:516-8.
5. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids: new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
6. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr*. 2005;146:632-7.
7. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Early low-dose hydrocortisone may stabilize the cardio-pulmonary status of VLBW infants during the first week. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;16(suppl 1):64.
8. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114:1649-57.
9. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115:1685-91.
10. Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2005;57:38R-46R.
11. Watterberg KL; the PROPHET Study Group. Long term outcomes of extremely low birth weight infants treated with early low-dose hydrocortisone (HC) to prevent bronchopulmonary dysplasia (BPD). *E-PAS*. 2006;59:2755.4.
12. Lodygensky GA, Rademaker K, Zimine S, et al. Structural and functional brain development after hydrocortisone treatment for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005; 116:1-7.
13. Finer NN, Powers RJ, Ou CH, et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics*. 2006;117:704-13.
14. Kostadinova RM, Nawrocki AR, Frey FJ, Frey BM. Tumor necrosis factor alpha and phorbol 12-myristate-13-acetate down-regulate human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 through p50/p50 NF-kappaB homodimers and Egr-1. *FASEB J*. 2005;19:650-2.