

## COMENTARIOS

### **Hidrocortisona y shock resistente a los vasopresores en los neonatos pretérmino**

Como la hipotensión sistémica y las significativas fluctuaciones de la presión arterial en el período posnatal inmediato se asocian con un aumento de la mortalidad e importantes resultados evolutivos adversos en los neonatos pretérmino, la mayoría de los neonatólogos intentan mantener la presión arterial en los límites percibidos como “normales” según la edad gestacional y la edad posnatal. Muchos neonatos de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) responden a dosis medias o elevadas de dopamina, adrenalina, dobutamina, o sus combinaciones, y se pueden retirar las medicaciones al cabo de unos días. Sin embargo, más de la mitad de ellos se tornan dependientes del apoyo vasopresor/inotrópico a dosis medias o elevadas pasados los primeros días de vida o no responden en absoluto. Los hallazgos de algunos estudios de observación y retrospectivos han indicado que estos neonatos responden a dosis relativamente bajas de hidrocortisona, normalizando su estado cardiovascular y reduciendo sus necesidades de apoyo vasopresor/inotrópico<sup>1-3</sup>. Pese a la limitada información ofrecida por estas publicaciones acerca de la seguridad y la eficacia, y a la carencia de ensayos clínicos prospectivos adecuadamente diseñados, la hidrocortisona se ha convertido en el actual tratamiento de elección en los neonatos pretérmino con hipotensión resistente a los vasopresores. El estudio de Ng et al<sup>4</sup>, publicado en este número de la revista, es el primer ensayo clínico prospectivo aleatorizado que evalúa la eficacia de dosis relativamente bajas de hidrocortisona en el tratamiento de la hipotensión refractaria de los neonatos de MBPN durante el período posnatal inmediato.

Los hallazgos de este ensayo aleatorizado controlado, prospectivo, doble ciego, indican que una tanda de 5 días de 3 mg de hidrocortisona/kg/día, iniciada el primer día tras el nacimiento, disminuye la dosis acumulativa de vasopresores/inotrópicos y de expansores del volumen, así como el número de pacientes que necesitan apoyo vasopresor/inotrópico a las 72 h de la administración del fármaco. Además, la presión arterial media fue significativa y constantemente mayor en el grupo tratado con hidrocortisona. Estos efectos cardiovasculares beneficiosos no se acompañaron por efectos secundarios evidentes, como un aumento de la incidencia de hiperglucemia, infecciones sistémicas o perforación intestinal.

Estos hallazgos son importantes y confirman las observaciones de los estudios retrospectivos<sup>1-3</sup> sobre la efi-

cacia de hidrocortisona en la reversión de la resistencia a los vasopresores del neonato de MBPN. Sin embargo, es necesario abordar varios puntos importantes antes de que la hidrocortisona pueda ser la modalidad de tratamiento generalmente aceptada en la hipotensión y la resistencia a los vasopresores del neonato de EBP, especialmente durante el período posnatal inmediato.

Debemos examinar el fundamento del empleo de hidrocortisona en esta población de pacientes de máxima vulnerabilidad porque, en la mayoría de los casos, y transcurrido un cierto período de tiempo, se alcanzará la estabilidad con el empleo aislado de vasopresores, inotrópicos, o ambos tipos de fármaco. El primer argumento para el empleo temprano de hidrocortisona podría ser que cuanto antes se normalice la presión arterial del neonato de EBP en el período posnatal inmediato mejor será el resultado. Sin embargo, dado que desconocemos los límites normales de la presión arterial específicos de la edad gestacional y posnatal, que la presión arterial “normal” en las primeras 24 h puede no garantizar una perfusión cerebral normal y que la evidencia de asociación entre hipotensión y resultados adversos en el neonato de MBPN es más potente que la de causalidad, la estabilización del estado cardiovascular con ligeras fluctuaciones de la presión arterial y escaso o nulo apoyo vasopresor/inotrópico sigue siendo un objetivo intuitivamente deseable, pero sin muchas evidencias directas de apoyo.

El segundo argumento para el empleo temprano de hidrocortisona es que el fármaco aborda específicamente la etiología subyacente a la inestabilidad cardiovascular en esta población de pacientes, por lo que constituye la elección terapéutica lógica. Además, los hallazgos de la fisiología celular cardiovascular, la endocrinología del desarrollo y algunos datos clínicos apoyan el papel del empleo de la hidrocortisona en los neonatos de EBP hipotensos críticamente enfermos. En la fase crítica de la enfermedad, la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas tiene lugar mediante la regulación a la baja de los receptores adrenérgicos y los sistemas de segundo mensajero<sup>5</sup>. Las acciones reguladoras de los glucocorticoides sobre la expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y los sistemas de segundo mensajero<sup>5</sup>, así como el aumento directo de la contractilidad de las células muscular lisa vascular y miocárdica<sup>6</sup>, atenúan o impiden este proceso. Además,

como se ha resumido recientemente<sup>3</sup>, los corticoides contribuyen al mantenimiento de la integridad capilar, inhiben el metabolismo de las catecolaminas y la reutilización de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas, aumentan la expresión de los receptores de angiotensina tipo 2 en el miocardio e inhiben la producción de prostaciclina y la inducción de la óxido nítrico sintetasa inducible. Cada una de estas complejas acciones de los corticoides ayuda a mantener la sensibilidad del sistema cardiovascular a las catecolaminas en respuesta al estrés o la enfermedad aguda.

La otra idea de apoyo al papel específico de la hidrocortisona en los neonatos pretérmino con un compromiso cardiovascular crítico se basa en la creciente evidencia de que los neonatos de MBPN muestran una alteración de la producción de cortisol en respuesta al estrés o a la ACTH endógena o exógena<sup>7,8</sup>. Además, los neonatos de MBPN pueden presentar una menor sensibilidad hipotalámica para reconocer el estrés. En este contexto es de interés que tanto los neonatos de MBPN incluidos en el estudio de Ng et al<sup>4</sup> y tratados con hidrocortisona como los de control mostraron una concentración sérica inicial de cortisol relativamente baja, del orden de 1,4-6,9 µg/dl. Una advertencia a la caracterización endocrinológica de la "insuficiencia suprarrenal transitoria o relativa de la prematuridad" es la ausencia de la evaluación sistemática de la asociación entre las concentraciones de cortisol sérico total y libre y de las proteínas séricas en el neonato de MBPN críticamente enfermo<sup>9</sup>.

Finalmente, al estudiar el fundamento de la administración de hidrocortisona a los neonatos de MBPN hipotensos con resistencia a los vasopresores, debemos examinar los posibles riesgos del fármaco y sopesarlos frente a los de los vasopresores/inotrópicos. En la actualidad no está claro si las dosis bajas o moderadas de hidrocortisona interfieren con el desarrollo neurológico. Dada la abrumadora evidencia de los efectos nocivos de la administración temprana de dexametasona, las dosis acumulativas medias o altas de este fármaco, o ambas circunstancias, sobre el cerebro en fase de desarrollo<sup>10</sup>, es de capital importancia abordar esta cuestión antes de poder recomendar el empleo sistemático de la hidrocortisona en apoyo de la estabilidad cardiovascular en esta sumamente vulnerable población de pacientes. Los hallazgos de un reciente estudio sobre el desarrollo estructural y funcional del cerebro a los 8 años de edad indican que la hidrocortisona, empleada en el tratamiento de la displasia broncopulmonar de neonatos pretérmino dependientes del respirador a una mediana de 18 días de edad y con una dosis acumulativa superior a 50 mg, no interfiere con el desarrollo del cerebro. Como la dosis acumulativa de hidrocortisona utilizada para combatir el compromiso cardiovascular<sup>1-4</sup> es mucho menor, estos resultados pueden ser tranquilizadores. Sin embargo, varios aspectos invitan a tener precaución en la interpretación de estos hallazgos. En primer lugar, el estudio del efecto de la hidrocortisona sobre el desarrollo neurológico no tiene la potencia suficiente para detectar diferencias, pequeñas pero importantes, entre los neonatos de MBPN tratados con hidrocortisona y los de control<sup>10</sup>. En segundo lugar, este estudio incluyó sólo a un número limitado de neonatos pretérmino nacidos a las 24-26 semanas de gestación. Así pues, la población de pacientes

de máxima vulnerabilidad, que tiene más probabilidades de desarrollar una hipotensión resistente a los vasopresores y discapacidades del desarrollo neurológico, estuvo significativamente infrarrepresentada. En tercer lugar, todavía no contamos con información de los efectos de la administración temprana de hidrocortisona sobre el desarrollo neurológico. Es un punto importante, porque la hidrocortisona ha sido utilizada durante las primeras 1-2 semanas posnatales para mejorar la supervivencia sin displasia broncopulmonar<sup>8</sup> y para tratar la hipotensión resistente a los vasopresores<sup>1-4</sup>. El hallazgo de la mayor toxicidad neurológica de la dexametasona administrada durante los primeros días tras el nacimiento<sup>10</sup> acrecienta las preocupaciones relacionadas con la cronología de la administración de esteroides.

El otro gran tema del empleo temprano de hidrocortisona en los neonatos de MBPN está relacionado con el aumento del riesgo de perforación intestinal, especialmente cuando se administra al mismo tiempo que la indometacina<sup>8</sup>. Es interesante que, pese a la exposición a indometacina e hidrocortisona del 79% de los pacientes del estudio de Ng et al<sup>4</sup>, las complicaciones gastrointestinales, incluidas las perforaciones ileales, no difirieron entre los grupos de tratamiento y de control. Los autores supusieron que esta observación podría estar relacionada con el empleo sistemático de una bomba inhibidora de protones en sus pacientes, aun reconociendo la ausencia de datos que apoyen esta hipótesis. Es interesante advertir que los hallazgos de un estudio reciente indican que los neonatos de MBPN con bajas concentraciones séricas iniciales de cortisol pueden correr menos riesgo de desarrollar perforaciones ileales tras recibir tratamiento con dosis bajas de hidrocortisona y un inhibidor de la ciclooxigenasa durante los primeros días posnatales<sup>11</sup>. Sin embargo, mientras no dispongamos de más información acerca de la relación entre las bajas concentraciones séricas iniciales de cortisol y la seguridad del empleo temprano de hidrocortisona e indometacina en los neonatos de MBPN, parece prudente evitar la administración simultánea de las dos medicaciones.

Otro posible efecto secundario de la administración de hidrocortisona es que el fármaco puede favorecer principalmente los efectos vasoconstrictores de la dopamina o la adrenalina, y así, pese a la normalización de la presión arterial, puede mantenerse o aparecer el compromiso de la perfusión tisular. Sin embargo, ciertos datos preliminares recientes indican que todos los aspectos de la función miocárdica (incluida la perfusión tisular) mejoran en respuesta a la administración de hidrocortisona<sup>12</sup>.

En resumen, los hallazgos del estudio de Ng et al<sup>4</sup> demuestran que la administración de dosis bajas de hidrocortisona mejora la estabilidad cardiovascular y disminuye la necesidad de apoyo vasopresor en los neonatos de MBPN hipotensos. Sin embargo, queda por comprobar si esta modalidad de tratamiento mejora la mortalidad, los resultados a largo plazo, o ambos. Según la información disponible es razonable considerar el empleo de dosis bajas de hidrocortisona en los neonatos de MBPN que persistan hipotensos pese a recibir dosis medias o altas de apoyo vasopresor, o en los que no se puedan retirar los vasopresores. Queda por determinar la dosis diaria más adecuada, la frecuencia y la duración de la administración de hidrocortisona y la dosis de va-

sopresores que provoca el empleo de este fármaco, lo que debe ser meticulosamente considerado en la actualidad por el médico. Finalmente, pese a la falta de diferencias en la incidencia de perforación intestinal en este estudio entre los grupos expuestos a indometacina, tratados con hidrocortisona y de control<sup>4</sup>, no podemos recomendar en este momento el empleo coetáneo de indometacina e hidrocortisona.

ISTVAN SERI, MD, PHD

Professor of Pediatrics, Keck School of Medicine, University of Southern California y Head, USC Division of Neonatal Medicine y Medical Director, Institute for Maternal and Fetal Health, Children's Hospital Los Angeles y Women's and Children's Hospital, LAC/USC Medical Center, CA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics*. 1993;92:715-7.
2. Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee HC, Ma KC, Chan HIS. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:122F-4F.
3. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 2001;107:1070-7.
4. Ng PC, Lee CH, Liu F, 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(2):367-75.
5. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptors [rectificación publicada en *FASEB J*. 1990;4:3049]. *FASEB J*. 1990;4:2881-90.
6. Wehling M. Specific, non-genomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:365-93.
7. Ng PC, Lee HC, Lam CWK, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:119F-6F.
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. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350:1629-38.
10. Baud O. Postnatal steroid treatment and brain development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:96F-100F.
11. 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.
12. Noori S, Wong P, Friedlich P, Garingo A, Seri I. Hemodynamic Changes in Response to Hydrocortisone in Pressor-Treated Neonates [resumen]. Presentado en: American Pediatric Society/Society for Pediatric Research; Washington, DC; 2005; Abstract 581.