

ORIGINAL

## Hidrocortisona para el tratamiento de hipotensión refractaria: ensayo clínico controlado y aleatorizado<sup>☆</sup>

G. Salas<sup>a</sup>, M. Travaglianti<sup>b</sup>, A. Leone<sup>b</sup>, C. Couceiro<sup>a</sup>, S. Rodríguez<sup>c</sup> y D. Fariña<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Área de Terapia Intensiva Neonatal, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Área de Farmacia, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Docencia e Investigación, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 10 de enero de 2013; aceptado el 26 de agosto de 2013

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Hidrocortisona;  
Hipotensión;  
Inotrópicos;  
Dopamina;  
Epinefrina;  
Esteroides

### Resumen

**Introducción:** La hipotensión arterial es un signo frecuente en recién nacidos críticamente enfermos. Varios estudios clínicos señalan que series cortas de corticoides aumentan la PA y disminuyen el requerimiento de inotrópicos en prematuros con hipotensión. Existe escaso número de estudios de empleo de hidrocortisona para el tratamiento de la hipotensión refractaria en recién nacidos (RNT). El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la hidrocortisona (HC) para la reducción del soporte inotrópico en RNT con hipotensión arterial refractaria.

**Material y métodos:** Se incluyó a todos los RNT con requerimientos de dopamina  $\geq 14 \mu\text{g}/\text{k}/\text{min}$  y/o epinefrina. Diseño: prospectivo, controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo.

**Intervención:** HC: 2,5 mg/kg c/12 h, por 48 h por vía intravenosa (IV) (grupo intervención [GI]); placebo: solución fisiológica 1,25 ml/kg/dosis IV (grupo placebo [GP]). Se efectuó aleatorización en bloques con asignación oculta.

**Resultados:** Ingresaron al estudio 50 RNT con hipotensión refractaria. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos. La reducción del soporte inotrópico a las 48h en el GI se alcanzó en el 60% de los pacientes vs. el 24% en el GP ( $p=0,009$ , RR = 2,5, IC del 95%, 1,16 a 5,38). Se observó una asociación significativa entre la administración de HC en RNT tratados con epinefrina y la presencia de hiperglucemia ( $p = 0,008$ ).

**Conclusión:** La administración de HC en pacientes con hipotensión refractaria redujo la necesidad de soporte inotrópico. Estos datos contribuyen a continuar investigando acerca del papel de los esteroides en el soporte hemodinámico de pacientes críticos.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Presentado en 46.<sup>a</sup> Reunión de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica 2008. Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Cusco, Perú, septiembre del 2008.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [dianaf@fibertel.com.ar](mailto:dianaf@fibertel.com.ar), [dfarina@garrahan.gov.ar](mailto:dfarina@garrahan.gov.ar) (D. Fariña).

**KEYWORDS**

Hydrocortisone;  
Hypotension;  
Inotropes;  
Dopamine;  
Epinephrine;  
Steroids

**Hydrocortisone for the treatment of refractory hypotension: a randomized controlled trial****Abstract**

**Introduction:** Systemic hypotension is a common sign in critically sick infants. Several studies have suggested that the use of short series of corticosteroids increases arterial blood pressure and reduces the inotropic support needs in preterm neonates with hypotension. There are a small number of reports on the use of hydrocortisone (HC) for the treatment of refractory hypotension in infants.

**Material and methods:** To assess the effectiveness of hydrocortisone in the reduction of inotropic support in infants with refractory hypotension. Population: infants who required dopamine  $\geq 14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  and/or epinephrine.

**Design:** prospective, controlled, randomized, double blind trial with placebo.

**Intervention:** HC: 2.5 mg/kg every 12 hours, for 48 hours intravenously (intervention group [IG]); placebo: isotonic saline 1.25 ml/kg/doses intravenously (placebo group [PG]) every 12 hours, for 48 hours. Randomization was performed in blocks with blind assignment.

**Results:** A total of 50 infants with refractory systemic hypotension were prospectively recruited. Patient characteristics were similar in both groups. Requirements for inotropic support at 48 hrs were achieved in 60%, of the IG versus 24% of the PG ( $P=.009$ , RR: 2.5, 95% CI, 1.16-5.38). A significant association was observed between the administration of HC in infants treated with epinephrine and the presence of hyperglycemia ( $P=.008$ ).

**Conclusion:** In patients with refractory hypotension hydrocortisone administration reduced the need for inotropic support. Further studies with a greater number of patients are needed to confirm the effectiveness of HC as a therapeutic tool in these infants.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La hipotensión arterial es un signo frecuente de RN críticamente enfermos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Se estima que, aproximadamente, la mitad de los pacientes que ingresan a una UCIN recibirá algún tratamiento destinado a elevar su presión arterial (PA) con el fin de preservar el flujo a órganos vitales, como sistema nervioso central, miocardio y riñón<sup>1,2</sup>. Los tratamientos actuales para el tratamiento de la hipotensión son los expansores de volumen y los inotrópicos (dopamina, dobutamina, epinefrina, norepinefrina)<sup>3,4</sup>. La mayoría de los RN con hipotensión arterial responde al tratamiento convencional; sin embargo, existe un grupo de RN extremadamente enfermos (asfixia severa, cirugías prolongadas y complejas, shock séptico, hipertensión pulmonar) que presentan gran inestabilidad hemodinámica con hipotensión refractaria al tratamiento convencional<sup>5</sup>. Se denomina hipotensión refractaria a aquella que persiste pese a haberse instaurado la terapéutica máxima (dosis elevadas de inotrópicos y expansores). Se postula que este fenómeno se debe a una desensibilización gradual de los receptores del sistema cardiovascular a las catecolaminas (down-regulation) que involucra una destrucción de los mismos por los lisosomas. Esta down-regulation se produciría después de varias horas de exposición de los receptores a altas dosis de catecolaminas endógenas o exógenas<sup>6,7</sup>. Por otro lado, en distintas situaciones clínicas se ha publicado la presencia de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa que podría contribuir a esta resistencia al efecto de los fármacos vasoactivos. Sin embargo, no todos los niños con bajo nivel de cortisol presentarían hipotensión refractaria, e inversamente, niños con

concentraciones de cortisol dentro del rango normal pueden desarrollar un cuadro clínico con severo compromiso hemodinámico<sup>5</sup>.

La posibilidad de emplear corticoides para el tratamiento de la hipotensión refractaria a la terapéutica convencional se ha investigado en adultos<sup>8</sup>, en pacientes pediátricos<sup>9,10</sup> y en RN prematuros<sup>11-13</sup>. Los corticoides regulan la expresión de los receptores adrenérgicos y de algunos integrantes del sistema del segundo mensajero (efectos genómicos), estimulan el ensamblaje del receptor a las catecolaminas en la superficie celular, disminuyen el metabolismo de las catecolaminas y aumentan la disponibilidad de calcio intracelular<sup>3,14,15</sup>. El Hospital Juan P. Garrahan es un hospital pediátrico de tercer nivel, sin maternidad, que pertenece al sector público de salud. Los RN que ingresan a la terapia intensiva neonatal son todos derivados por alguna afección que no pudo ser resuelta en la maternidad de origen. Un alto porcentaje de los niños que ingresan a la terapia intensiva se encuentran críticamente enfermos, con inestabilidad hemodinámica. Si este cuadro no se revierte con el tratamiento convencional, no es infrecuente la administración de una serie corta de HC; sin embargo, la utilidad de este tratamiento no ha sido demostrada hasta la actualidad.

El objetivo de este estudio es establecer si la administración de hidrocortisona (HC) comparada con placebo reduce la necesidad de soporte inotrópico en niños nacidos a término con hipotensión arterial refractaria al tratamiento. De forma secundaria, se evaluó el efecto de la HC sobre los parámetros hemodinámicos, la mortalidad y la aparición de efectos adversos a corto plazo vinculados a su administración.

## Material y métodos

- Población: se reclutó prospectivamente a 50 RNT con hipotensión refractaria. Los criterios de inclusión fueron: edad gestacional  $\geq 37$  semanas; hipotensión sistémica a pesar de tratamiento con expansores de volumen (solución salina isotónica 10-20 ml/kg) y dopamina  $\geq 14 \mu\text{g/kg/min}$  por, por lo menos, 2 h. Cada paciente que cumplía con los criterios de elegibilidad fue ingresado en forma consecutiva al estudio luego de la firma del consentimiento informado por su madre, padre o cuidador principal
- Se consideraron criterios de exclusión: pacientes con malformaciones mayores o alteraciones cromosómicas letales, con hiperplasia suprarrenal congénita, con shock hipovolémico o hemorrágico, con cardiopatía congénita con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo o que hubieran recibido corticoides posnatales.
- Diseño: estudio prospectivo, doble-ciego, aleatorizado, controlado con empleo de placebo, desarrollado en el Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
- Aleatorización: se empleó un mecanismo de aleatorización simple en bloques de 4 generada mediante tabla de números aleatorios. La secuencia se encontraba oculta mediante sobres opacos, en la farmacia del hospital, y no estaba disponible al resto de los investigadores.
- Implementación: 2 farmacéuticos (MT, ML) eran los encargados de definir la asignación y preparar el producto (placebo o HC). Ellos eran los únicos que conocían el contenido de cada jeringa; las mismas eran dejadas preparadas, numeradas, listas para ser utilizadas en la UCIN. Para asegurar el cegamiento del estudio, ambos fármacos (HC o placebo) eran del mismo color, sin olor, diluidos en el mismo volumen de administración y equivalentes a una dosis de 2,5 mg/kg de HC. Cada paciente recibió un curso de tratamiento de 2 días con succinato de sodio de HC 2,5 mg/kg por dosis por vía intravenosa cada 12 h o solución salina isotónica como placebo.
- Medida de efecto primario: la intervención se consideró eficaz si se lograba el descenso del soporte inotrópico a las 48 h de ingreso al estudio; dicho descenso fue definido como disminución de la dosis de dopamina al 50% del valor inicial y/o suspensión de la administración de epinefrina.
- Criterios de eliminación: glucemia mayor a 300 mg %, a pesar de haber disminuido el flujo de glucosa hasta 4 mg/kg/min o hemorragia digestiva (hematemesis o melena). En estos casos, se suspendía la administración del tratamiento; los datos eran incorporados al análisis final según intención de tratamiento.
- Tratamiento de la hipotensión: se definió hipotensión como una PA media menor que el percentil 5 para horas/días de vida y peso<sup>16</sup>. De acuerdo con el consenso de tratamiento en nuestra Unidad, la secuencia de tratamiento en pacientes nacidos a término con hipotensión sistémica es la siguiente: inicialmente se indica uno a 2 bolos de solución salina 10 ml/kg/dosis a modo de expansión; si las 2 expansiones de volumen no son suficientes, se agrega dopamina a 5-10  $\mu\text{g/kg/min}$ , que se aumenta en forma paulatina hasta lograr la PA deseada. Se reserva el empleo de dobutamina a aquellos pacientes con trastornos de la contractilidad. Si no se logra el efecto

esperado con estos inotrópicos, se indica epinefrina a 0,1  $\mu\text{g/kg/min}$ . No se emplean de rutina productos de la sangre, como glóbulos rojos o plasma fresco o plaquetas, a menos que el paciente presente anemia, trastornos de la coagulación o trombocitopenia.

- A los fines del estudio, se consideró hipotensión refractaria cuando después de 2 h de tratamiento (2 expansiones de volumen y dopamina  $\geq 14 \mu\text{g/kg/min}$  y/o inicio de epinefrina) la PA continuaba en valores inferiores a los normales.
- Mortalidad: el análisis de la mortalidad se efectuó dentro de los 15 días del ingreso de cada paciente al protocolo.

El estudio fue abierto; el neonatólogo a cargo del paciente, ciego a la rama asignada, podía administrar corticoides fuera de protocolo si lo consideraba necesario según su criterio clínico; en todos los casos, se registraba dicho tratamiento como una cointervención.

Las variables de estudio recogidas fueron: edad gestacional, peso de nacimiento y peso de ingreso al protocolo causa de internación de cada paciente. Se registró la PA (mediante método invasivo o no invasivo) sistólica, diastólica y media inmediatamente antes de la intervención y a las 2, 6, 12, 24 y 48 h; adicionalmente, se recolectaron los valores de frecuencia cardíaca, flujo urinario, aporte de volumen intravenoso de líquidos, dosis y tipo de inotrópicos usados, valores de glucemia y otras cointervenciones terapéuticas en los mismos intervalos; se registró sistemáticamente la aparición de hemorragia digestiva, presencia de signos de infección y/o sepsis confirmada y evolución general hasta 15 días luego de la inclusión del paciente en el protocolo.

El estudio fue aprobado por el Comité revisor institucional y por el Comité de Ética del Hospital Garrahan (N.º de registro: 729/04) y por el ente regulador en Argentina, ANMAT, en marzo del 2005, bajo la categoría de investigador independiente (Disp. N.º 1674. N.º exp. 1-0047-0000-01284-02-5).

- Análisis estadístico: la estadística descriptiva se expresó mediante media o mediana « desviación estándar o intervalo intercuartílico y porcentaje. Se empleó el test de Student o U Mann Whitney para variables continuas y la prueba de la chi al cuadrado para categóricas. Adicionalmente, se construyeron curvas de Kaplan Meier para estimar el efecto de la intervención sobre el descenso de vasopresores durante el tiempo de seguimiento del estudio; el análisis comparativo se realizó mediante log Rank test. Los resultados se expresan mediante riesgo relativo, número necesario a tratar e intervalo de confianza [IC] del 95%. Se empleó STATA 9.0 para Windows como paquete estadístico (Statacorp, Texas, EE. UU.). Se estableció un nivel de significación del 5% para todas las comparaciones. Los resultados de todos los pacientes incluidos en el estudio se analizaron según intención de tratamiento.

Para el cálculo del tamaño muestral se emplearon datos previos de la unidad que mostraban una tasa de respuesta favorable basal del 10%. Se calculó la necesidad de reclutar 21 pacientes en cada rama para demostrar una diferencia relevante en el efecto (estimado como un aumento del 10 al 60% de la respuesta luego del tratamiento con corticoides)

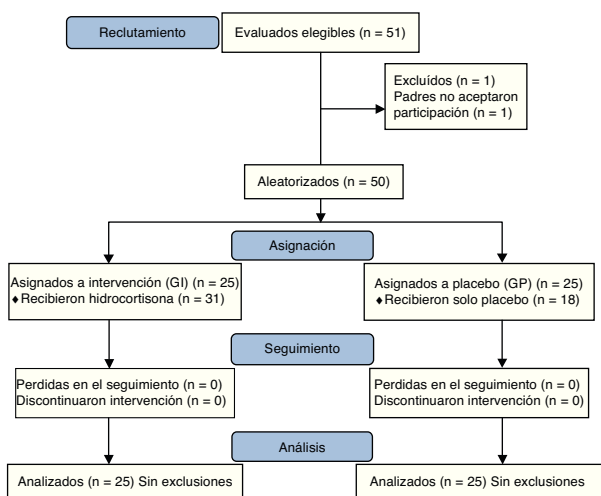


Figura 1 Diagrama de flujo.

con un poder del 90% (error  $\beta = 0,10$ ) y un error  $\alpha$  de 0,05 (a 2 colas).

## Resultados

De un total de 51 niños con criterios de elegibilidad, ingresaron 50 al protocolo. Un solo paciente fue excluido por falta del consentimiento familiar. Se aleatorizó a 25 pacientes al grupo Intervención (GI) y 25 pacientes al grupo placebo (GP); 31 niños recibieron HC y 19 placebo, ya que se trató de un estudio abierto, donde el médico tratante podía indicar corticoides si lo consideraba necesario. Los 6 pacientes que recibieron corticoides pertenecían al grupo placebo. En la figura 1 se presenta el flujograma de los sujetos de estudio en todas las etapas de acuerdo con las recomendaciones del Grupo CONSORT<sup>17</sup>. Los grupos GI y GP resultaron similares al inicio del estudio (tabla 1). Las causas principales de hospitalización de los pacientes ingresados al estudio fueron: hipertensión pulmonar (n=23), cardiopatías congénitas (n=18) y afección quirúrgica (n=9). De los RN con hipertensión pulmonar, 11 eran pacientes con hernia diafrágica congénita, 4 con síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial, 4 con hipertensión pulmonar primaria,

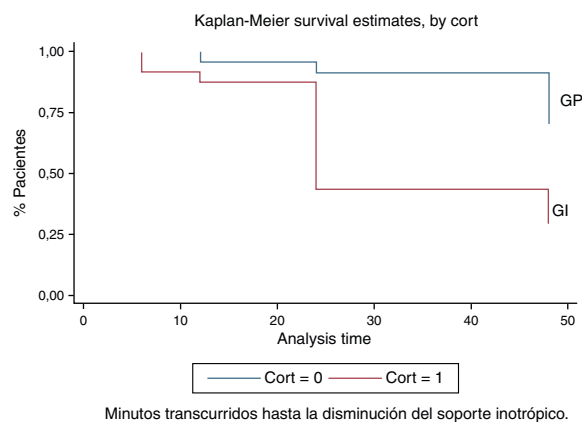


Figura 2 Curvas de Kaplan Meier comparativas entre el GI (cort = 1) vs. el GP (cort = 0). GI: grupo intervención; GP: grupo placebo.

3 con neumonías y uno con malformación adenomatoidea quística. El motivo de indicación de HC fue hipotensión refractaria debida a shock séptico en el 34% de los casos. El descenso del soporte inotrópico durante el periodo de seguimiento se produjo en 21 de los 50 pacientes ingresados al estudio, 15 pacientes (60%) pertenecían al GI y 6 pacientes (24%) al GP. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa,  $p = 0,009$ ; RR 2,5 (IC del 95%, 1,16-5,38). El número necesario de pacientes a tratar sobre la base de esta diferencia es de 2,77. Adicionalmente, exploramos si la disminución del soporte inotrópico era diferente durante el transcurso del estudio, para lo cual se midió el tiempo (h) en que cada paciente alcanzaba el evento de interés (descenso del soporte inotrópico). En la figura 2 se observa que existen diferencias en ambas curvas de supervivencia a favor del grupo tratado, en el que la respuesta esperada se produce más precozmente en forma significativa (log Rank test 0,02). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables hemodinámicas estudiadas: frecuencia cardiaca, PA o flujo urinario a las 2, 6 12, 24 y 48 h de la intervención. En la figura 3 se representan los valores de la PA de ambos grupos en los intervalos de 0, 12, 24 y 48 h. El 84% de los pacientes (42/50) requirieron el uso de expansión de volumen adicional durante el estudio; el requerimiento de expansiones frecuentes (> 2) fue

Tabla 1 Características de las poblaciones tratadas con hidrocortisona o con placebo al inicio del estudio

	Hidrocortisona (25)	Placebo (25)	p
Días de vida <sup>a</sup>	7 (2-20)	6 (3-19)	0,80
Peso (g), media $\pm$ DE	2.936 $\pm$ 680	3.184 $\pm$ 805	0,24
Sexo masculino, n (%)	11 (44%)	12 (48%)	0,77
EG (s), media $\pm$ DE	38 $\pm$ 1,4	38 $\pm$ 1,8	0,67
Dosis de dopamina ( $\mu$ g/kg/min) <sup>a</sup>	18 (14-20)	17 (9-18)	0,39
Dosis epinefrina ( $\mu$ g/k/min) <sup>a</sup>	0,5 (0,5-0,7)	1 (0,3-1)	0,80
Flujo urinario (ml/kg/h) <sup>a</sup>	2,55 (1,3-3,6)	2,6 (1-3)	0,65
Volumen de infusión (ml/kg) <sup>a</sup>	60 (40-70)	60 (60-80)	0,33
Presión arterial media (mmHg) <sup>a</sup>	46 (38-58)	46 (39-50)	0,63
Frecuencia cardiaca (ciclos/min) <sup>a</sup>	168 (150-180)	153 (143-167)	0,08

DE: desviación estándar; EG: edad gestacional.

<sup>a</sup> Los resultados se expresan como mediana (intervalo intercuartílico).

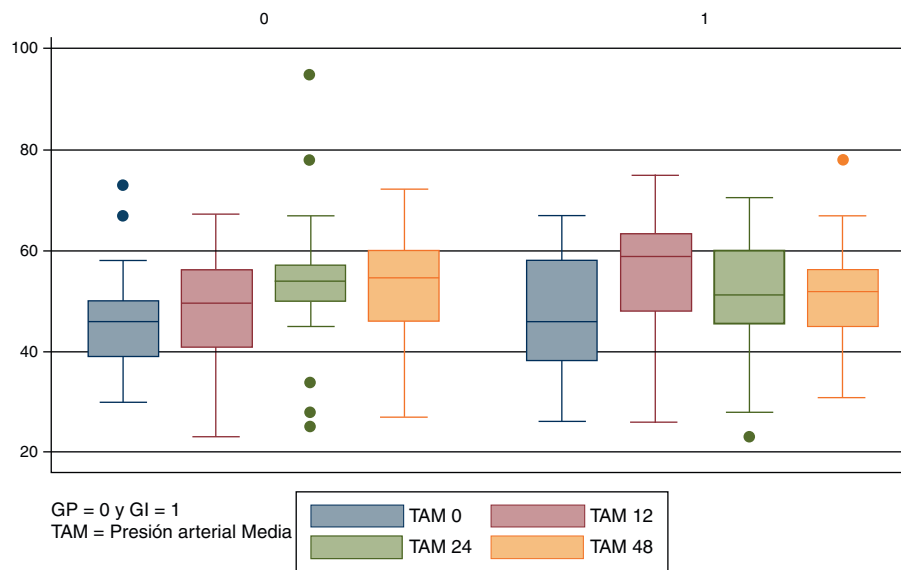


Figura 3 Presión arterial a las 0, 12, 24 y 48 h en ambos grupos.

más frecuente en el grupo placebo (32%) vs. el intervención (24%), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En la [tabla 2](#) se presentan los efectos adversos en ambos grupos; no hubo diferencias significativas en la presencia de complicaciones atribuidas al tratamiento con HC. La hiperglucemia fue más frecuente en los pacientes que recibieron epinefrina (14/28, 50%); en cambio, entre los pacientes que no recibieron este fármaco solo uno presentó hiperglucemia. Esta diferencia fue significativa y demostró la asociación entre hiperglucemia y el empleo de epinefrina ( $p = 0,008$ ). No se observaron diferencias entre los grupos en el resto de los efectos adversos ([tabla 2](#)). Fallecieron 10 de los 50 pacientes (20%); 3 pertenecían al GI (12%) y 7 al GP (28%) ( $p = 0,15$ , RR 0,42, IC del 95%, 0,12-1,42); a pesar de que esta diferencia de evolución en nuestra muestra parece relevante, el estudio no fue diseñado para establecer el efecto sobre mortalidad y, por lo tanto, no ha tenido el poder estadístico suficiente que permita inferir si el uso de corticoides puede estar relacionado con disminuir la mortalidad en este grupo de niños con alto riesgo de vida por su condición inicial.

### Discusión

El empleo de corticoides para el manejo del soporte hemodinámico en niños ha sido propuesto en numerosos estudios. Aunque los resultados no son concluyentes, en aquellos pacientes con hipotensión refractaria al tratamiento con volumen y vasopresores algunos autores recomiendan su

uso<sup>18</sup>. Existe un número mayor de estudios en el periodo neonatal RN pretérmino<sup>19-23</sup> que en el de RNT (5, 15). En un estudio reciente aleatorizado, controlado y ciego, Ng et al. evalúan la efectividad de una dosis de estrés de HC (1 mg/kg cada 8 h por 5 días) vs. placebo para el tratamiento de rescate en prematuros de muy bajo peso con hipotensión refractaria e insuficiencia adrenal. El resultado mostró que el 79% de los pacientes tratados con HC vs. el 33% del grupo placebo logró suspensión del soporte inotrópico dentro de las 72 h de iniciado el tratamiento<sup>19</sup>.

En pacientes pediátricos con hipotensión de causa infecciosa o en recuperación de cirugía cardiovascular, se han desarrollado diversos estudios que muestran una mejoría hemodinámica luego de la administración esteroides<sup>23-25</sup>. En las guías clínicas desarrolladas por el American College of Critical Care Medicine para neonatos y niños con shock séptico, el comité mantiene la «equipoise» en lo que se refiere al tratamiento coadyuvante con corticoides en el tratamiento de la sepsis en edad pediátrica, con excepción de la insuficiencia adrenal o del eje hipotálamo-hipofisario. Estas guías proponen agregar HC al tratamiento de neonatos en riesgo de insuficiencia adrenal definida como un valor pico de cortisol luego de estimulación con hormona adrenocorticotropa  $< 18 \mu\text{g/dl}$  o un valor basal de cortisol  $< 18 \mu\text{g/dl}$  luego de la expansión adecuada y epinefrina<sup>10</sup>.

Con respecto a la experiencia publicada en RNT, Baker et al. reportaron un estudio retrospectivo de 117 RN con hipotensión refractaria (61 pacientes con peso de nacimiento  $> 2.500 \text{ g}$ ) tratados con un protocolo estandarizado de HC. A pesar de que la población de este estudio era heterogénea, la administración de HC estuvo asociada uniformemente con un aumento en la PA, una disminución en la dosis de inotrópicos y un aumento de la diuresis. Estos resultados fueron independientes de la edad gestacional, el peso de nacimiento y el valor basal del cortisol antes del inicio del tratamiento<sup>26</sup>.

En 1999, Tantivit et al. reportaron su experiencia en 7 RNT con hipotensión refractaria a los que les administraron dexametasona. En todos los RN se observó una disminución

Tabla 2 Incidencia de efectos adversos en ambos grupos

	Corticoides	Placebo	p
Hiperglucemia	9 (36%)	6 (24%)	0,35
Hipertensión arterial	2 (8%)	0	0,14
Hemorragia digestiva leve	3 (12%)	2 (8%)	0,63
Sepsis	0	2 (8%)	0,14

del requerimiento de inotrópicos, de la necesidad de expansiones y un aumento de la diuresis<sup>27</sup>.

Noori et al., en un estudio observacional y prospectivo, evaluaron si la administración de HC se asociaba a cambios hemodinámicos en RN que recibían altas dosis de dopamina. Los resultados mostraron que a las 48 h del tratamiento con HC, la dosis de dopamina disminuyó un 72% y la PA y el volumen sistólico aumentaron 31 y un 33%, respectivamente<sup>28</sup>.

Kamath et al. evaluaron la presencia de insuficiencia adrenal en 34 RNT con hernia diafragmática congénita. Observaron que 67% de los pacientes presentaron niveles bajos de cortisol plasmático (< 15 µg/dl) y que esta situación se asoció a mayor severidad de la enfermedad. En este reporte, el 100% de los pacientes con niveles bajos de cortisol y el 69% de los pacientes con cortisol alto recibieron corticoides como parte de su tratamiento<sup>29</sup>.

Como podemos observar, los estudios en RNT son retrospectivos o con escaso número de pacientes. Nuestro estudio, a pesar de ser prospectivo, controlado y con un número mayor de pacientes, adolece de algunas debilidades. La población estudiada constituye un grupo de niños derivados desde maternidades por enfermedades graves, donde el impacto del traslado agrega morbilidad a la enfermedad de base<sup>30</sup>. La mortalidad global de la UCIN es de alrededor del 5%; sin embargo, este grupo de pacientes pertenece al grupo de los de mayor criticidad, lo que explicaría su elevada mortalidad. En nuestro estudio, la medición de resultados estuvo basada en el criterio clínico del neonatólogo, que tiene en cuenta el valor de la PA asociado a la evaluación de la perfusión del paciente (diuresis, relleno capilar, temperatura de las extremidades), para tomar decisiones sobre el manejo de inotrópico. Por último, en nuestro estudio no se documentó la insuficiencia suprarrenal a través del dosificación de cortisol plasmático para establecer el papel de la insuficiencia suprarrenal en esta población.

Finalmente, si bien en este estudio no se ha observado una diferencia significativa en la aparición de eventos adversos a corto plazo, aún no se ha evaluado el impacto a largo plazo de esta intervención, sobre todo en relación con el desarrollo neurológico de estos niños. Todos estos pacientes se encuentran en seguimiento. Este estudio mostró que el tratamiento con HC disminuyó los requerimientos de inotrópicos en la población estudiada. Basados en esta información, consideramos razonable el empleo de bajas dosis de HC en RNT que permanecen hipotensos a pesar de altas dosis de vasopresores. La dosis óptima diaria, la duración del tratamiento y la necesidad de medir de rutina los valores de cortisol plasmático son aún aspectos que deberían ser determinados. Si bien el empleo de corticoides no puede aun ser recomendado en la práctica asistencial para el manejo de la hipotensión en estos pacientes, es posible que su administración pueda ser considerada en casos refractarios, siempre y cuando el clínico considere cuidadosamente cada caso y la unidad acuerde un protocolo estandarizado que permita la evaluación de los resultados a corto y largo plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A todo el equipo médico y de Enfermería del Servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, ya que gracias a su apoyo incondicional hicieron posible la realización de este estudio.

## Bibliografía

- Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Human Development*. 2005;81:399–404.
- Pellicer A, Bravo MA, Madero R, Salas S, Quero J, Cabañas F. Early systemic hypotension and vasopressor support in low birth weight infants: Impact on neurodevelopment. *Pediatrics*. 2009;123:1369–76.
- Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: The use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor Agents. *Clin Perinatol*. 2012;39:221–38.
- Golombek SG, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Dominguez F, et al. Segundo consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29:281–302.
- Fernandez EF, Watterberg K. Relative adrenal insufficiency in newborn infants. *J Perinatol*. 2009;29:S44–9.
- Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: Desensitization of beta-adrenergic receptors. *FASEB J*. 1990;4:2881–9.
- Wehling M. Specific, nongenomic actions of steroids hormones. *Annu Rev Physiol*. 1997;59:365–93.
- Bollaert PE, Catpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med*. 1998;26:645–50.
- Hatherill M, Tibby S, Hilliard T, Turner C, Murdoch I. Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child*. 1999;80:51–5.
- Brierley J, Carcillo J, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al., Task Force Committee Members. Clinical practice parameters of hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009;37:666–81.
- Seri I, Evans J. Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:116–23.
- Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*. 2001;107:1070–4.
- Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan HIS, et al. Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:F122–4.
- Seri I, Evans J. Why do steroids increase blood pressure in preterm infants? *J Pediatr*. 2000;136:420–1.
- Watterberg K. Evidence-based neonatal pharmacotherapy: Postnatal corticosteroids. *Clin Perinatol*. 2012;39:47–59.
- Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: A prospective multicenter study. *J Perinatol*. 1995;15:470–9.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al., for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *J Clin Epi*. 2010;63:e1–37.
- Higgins S, Friedlich P, Seri I. Hydrocortisone for hypotension and vasopressor dependence in preterm neonates: A meta-analysis. *J Perinatol*. 2010;30:373–8.

19. Ng P, Lee CH, Bnura FL, Chan IHS, Lee AWY, Wong E, et al. A double-blind randomized, controlled study of a «stress dose» of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm. *Pediatrics*. 2006;117:367–75.
20. Effird M, Heerens A, Gordon P, Bose CL, Young DA. A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25:119–24.
21. Gaissmaier RE, Pohlandt F. Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *J Pediatr*. 1999;134:701–5.
22. Ibrahim H, Sinha IP, Subhedar NV. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Issue 12.
23. Millar KJ, Thiagarahan RR, Laussen PC. Glucocorticoid therapy for hypotension in the cardiac intensive care unit. *Pediatr Cardiol*. 2007;28:176–82.
24. Casartelli CH, Garcia PC, Branco RG, Piva JP, Einloft PR, Tasker RC. Adrenal response in children with septic shock. *Intensive Care Med*. 2007;33:1609–13.
25. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo J. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:855–9.
26. Baker CFW, Barks JDE, Engmann C, Vazquez DM, Neal CR, Schumacher RE. Hydrocortisone administration for the treatment of refractory hypotension in critically ill newborns. *J Perinatol*. 2008;28:412–9.
27. Tantivit P, Subramanian N, Garg M, Ramanathan R, deLemos RA. Low serum cortisol in term newborn with refractory hypotension. *J Perinatol*. 1999;19:432–7.
28. Noori S, Friedlich P, Wong P. Hemodynamics changes after low dosage hydrocortisone administration in vasopressor treated preterms and term neonates. *Pediatrics*. 2006;118:1456–66.
29. Kamath BD, Fashaw L, Kinsella JP. Adrenal insufficiency in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr*. 2010;156:495–7.
30. Goldsmit G, Rabasa C, Rodríguez S, Aguirre Y, Valdés M, Pretz D, et al. Factores de riesgo asociados a deterioro clínico en el traslado de recién nacidos enfermos. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:304–10.