



UNIVERSIDAD DE CARABOBO SEDE ARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCION DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**CORTISOL SÉRICO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
MODERADO CON SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO.
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA. HOSPITAL CENTRAL DE
MARACAY.
JULIO- AGOSTO 2014.**

Autora:

Janeris Janiletti Pineda Valderrama

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCION DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**CORTISOL SÉRICO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
MODERADO CON SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO.
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA. HOSPITAL CENTRAL DE
MARACAY.
JULIO- AGOSTO 2014.**

**Requisito parcial para optar al título de
Especialista en Puericultura y Pediatría**

Presentado por:

Janeris Janiletti Pineda Valderrama

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCION DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**CORTISOL SÉRICO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
MODERADO CON SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO.
SERVICIO DE NEONATOLOGÍA. HOSPITAL CENTRAL DE
MARACAY.
JULIO- AGOSTO 2014.**

**Requisito parcial para optar al título de
Especialista en Puericultura y Pediatría**

Presentado por:

. Janeris Janiletti Pineda Valderrama

Tutor Científico: Manuel Lovera

Asesor Metodológico: Dr. Manuel Da Silva

Maracay, Noviembre 2014



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCION DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO



**Cortisol sérico en recién nacidos pretérmino moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio. Servicio Neonatología. Hospital Central de Maracay.
Julio – Agosto 2014.**

Autor: Pineda, Janeris.

Tutor: Lovera, Manuel.

Asesor Metodológico: Da Silva, Manuel

RESUMEN

Introducción: Síndrome de distrés respiratorio constituye una de las afecciones más frecuentes en el recién nacido pretérmino, y uno de los principales indicadores de morbilidad y mortalidad neonatal, el comportamiento del cortisol sérico en los pacientes con esta patología es variable y podría predecir la gravedad de dicha entidad, se realiza esta investigación para establecer la evolución y pronóstico de acuerdo a los valores de cortisol en suero. **Objetivo:** Correlacionar los niveles séricos de Cortisol en Recién Nacidos Pretérmino moderado con el Síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay durante el período de julio a agosto del año 2014. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, transversal, prospectiva, de campo, la muestra estuvo conformada por 19 recién nacidos pretérminos moderado con síndrome de distrés respiratorio. El cortisol sérico se determinó a través del ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20. **Resultados:** El cortisol sérico variaba entre 7,86- 15,14 mg/dL en la primera semana de vida. Los pacientes que ameritaron ventilación mecánica (10,5%), mostraron cortisol sérico más elevado ($\bar{x}$:28 μ g/dl, DS :32,52) en comparación con el grupo que tenía asistencia ventilatoria no invasiva, sin embargo no hubo correlación significativa $p= 0,487$. Comparación entre el uso de surfactante pulmonar y el cortisol sérico no fue significativa ($p=0,965$). **Conclusiones:** se observó una tendencia al aumento en la concentración del cortisol sérico, en neonatos que ameritaron ventilación mecánica (mayor severidad del SDR), sin embargo no fue estadísticamente significativa.

Palabras clave: Recién nacidos pretérmino, cortisol sérico, síndrome distrés respiratorio.



UNIVERSITY OF CARABOBO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
ADDRESS OF ADVANCED STUDIES AND GRADUATE.
HOC GRADE



Serum cortisol in moderate preterm infants with Respiratory Distress Syndrome. Neonatology Service. Central Hospital of Maracay. July-August 2014.

Author: Pineda, Janeris.

Tutor: Lovera, Manuel.

Methodological Advisor: Da Silva, Manuel

ABSTRACT

Introduction: Respiratory distress syndrome is one of the most common disorders in preterm infants, and one of the main indicators of neonatal morbidity and mortality, the behavior of serum cortisol in patients with this disease is variable and could predict the severity of such entity, this research is performed to establish the evolution and prognosis according to the values of serum cortisol. **Objective:** To correlate serum cortisol levels in preterm infants with moderate respiratory distress syndrome in the Neonatology Service Maracay Central Hospital during the period from July to August 2014. **Materials and Methods:** A descriptive, cross-sectional, prospective of field, the sample consisted of 19 moderately preterm infants with respiratory distress syndrome. Serum cortisol was determined by assay of enzyme-linked immunosorbent. Statistical analysis was performed using SPSS version 20. **Results:** Serum cortisol varied between 7,86-15.14 $\mu\text{g/dL}$ in the first week of life. Patients who merited mechanical ventilation (10.5%) showed higher serum cortisol ($\bar{X}$: 28 $\mu\text{g/dL}$; SD :32,52) compared with the group with non-invasive ventilatory support, however there was no significant correlation $p=0.487$. Comparison between the use of pulmonary surfactant and serum cortisol was not significant ($p= 0.965$). **Conclusions:** An increasing trend in the concentration of serum cortisol in infants who merited mechanical ventilation (greater severity of RDS) was observed, however it was not statistically significant.

Keywords: Preterm Newborns, serum cortisol, respiratory distress syndrome.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define el período neonatal como los primeros 28 días de vida y al recién nacido pretérmino (RNPT) aquel menor de 37 semanas completas de gestación o menos de 259 días desde el primer día del último período menstrual de la mujer.⁽¹⁾ En el año 1967 se creó el primer sistema de clasificación para los recién nacidos (RN) en base a la edad gestacional y el peso al nacer, esta ha sido perfeccionada por la Academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia y OMS.⁽²⁾

En este orden de ideas, surgieron sub-categorías basadas en la edad gestacional (EG): Recién nacido pretérmino extremo (menor de 28 semanas), Recién nacido muy pretérmino (28 - 32 semanas), recién nacido pretérmino moderado (32 - 34 semanas), los nacimientos prematuros tardíos son aquellos producidos entre las 34 y 37 semanas completas de gestación.⁽³⁾

Dentro de este contexto, complicaciones en el parto prematuro serán responsables del 3-5% de los 3,1 millones de muertes neonatales anuales en el mundo. Por consiguiente, el nacimiento pretérmino es un factor importante de mortalidad y morbilidad con consecuencias negativas a largo plazo para la salud. Los niños que nacen prematuramente tienen mayores tasas de parálisis cerebral, déficits sensoriales, problemas de aprendizaje y enfermedades respiratorias en comparación con los niños nacidos a término. El costo económico de parto prematuro es alto en términos de cuidados intensivos neonatales, de igual manera el costo social, muchas familias experimentan la pérdida repentina de un neonato pretérmino o una hospitalización estresante, a veces durante meses.^(4,5)

Las tasas de mortalidad neonatal han disminuido en los últimos años debido a la mejoría de los servicios de cuidados intensivos neonatales y al mayor acceso a los servicios de salud; en la actualidad sobrevive más del 50 % de los neonatos de 25

semanas, y más del 90 % de los mayores de 28 semanas. Las principales complicaciones a corto plazo asociadas a la prematurez incluyen dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis y persistencia del ductus arterioso. ⁽⁶⁾.

Entre estas complicaciones, más de la mitad de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer tendrán algún tipo de dificultad respiratoria, el síndrome de distrés respiratorio (SDR) es el más común (50,8%), también conocido como enfermedad de membrana hialina. En recién nacidos prematuros de mayor peso al nacer, la incidencia de cualquier tipo de dificultad respiratoria es mucho más bajo, se presenta de forma más frecuente taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) ⁽⁷⁾.

La característica central del SDR es la deficiencia de surfactante por inmadurez pulmonar, se manifiesta con atelectasia alveolar difusa, edema y lesión celular. ⁽⁸⁾ Durante la respiración, las fuerzas de cizallamiento en los alvéolos y bronquiolos terminales se producen debido a la reapertura repetitiva de los alvéolos colapsados y la sobredistensión de los alvéolos abiertos, esto trae como consecuencia el rápido daño a la arquitectura pulmonar frágil, y filtración a los alveolos de restos proteicos (membranas hialinas) que inhiben la función del poco agente tensioactivo presente, llevando a una espiral descendente que puede terminar en insuficiencia respiratoria y la muerte si no se interrumpe. ⁽⁷⁾

Si la terapia de soporte es exitosa, la fase de reparación inicia durante el segundo día de vida, y en el SDR sin complicaciones el paciente mejora al final de la primera semana después del nacimiento. En recién nacidos (RN) con un peso menor 1250 gramos, y recién nacidos más grandes con SDR grave que necesitan altas concentraciones de oxígeno y ventilación con presión positiva pueden desarrollar inflamación y reparación inadecuada del pulmón, dando lugar a enfisema y fibrosis. ⁽⁷⁾

Los avances más importantes en el tratamiento del SDR se traducen en una disminución de la mortalidad por esta patología. Entre lo más resaltantes se

encuentran la capacidad para realizar el diagnóstico prenatal, prevención mediante la administración prenatal de corticoides, mejor asistencia perinatal y neonatal, avances en la asistencia respiratoria y el tratamiento sustitutivo con surfactante. De esta manera, la supervivencia de un número creciente de niños extremadamente inmaduros ha supuesto nuevos desafíos, y el SDR continúa siendo una importante causa de mortalidad y morbilidad neonatales.⁽⁸⁾

Estimaciones de la OMS indican que en el 2010 se produjeron 135 millones de nacimientos vivos en todo el mundo y de estos, unos 15 millones fueron prematuros (11,1%). En Latinoamérica se registraron 10,2 millones de nacidos vivos, con una frecuencia en prematuridad del 8,4%.⁽³⁾ A su vez, en Venezuela ocurrieron 598.500 nacimientos durante el 2010, con una tasa de prematuridad del 8,1%.⁽⁹⁾, mientras que, según el departamento de registros y estadísticas de salud del Hospital Central de Maracay (HCM) ubicado en el estado Aragua, en el año 2013 se presentaron 8794 nacimientos y, 873 fueron RNPT (9,9%). De ellos, 16 pacientes presentaron el diagnóstico de SDR representando una tasa del 1,83% del total de recién nacidos prematuros.⁽¹⁰⁾

Investigadores han sugerido que la corteza suprarrenal puede ser importante en la morbilidad de los recién nacidos pretérminos.⁽¹¹⁾ La función de la corteza suprarrenal se relaciona con muchos factores tales como dificultad respiratoria, EG, peso al nacer, e hipotensión arterial.⁽¹²⁾

Al respecto, la primera investigación que demostró la relación entre el uso de corticoides prenatales y el SDR en neonatos pretérminos fue realizada en el año del 1972, y pudo demostrar a través del uso de los mismos se produjo la inducción acelerada de la maduración pulmonar fetal trayendo como resultado disminución en la incidencia y mortalidad por esta patología neonatal.⁽¹³⁾

El principal glucocorticoide en los seres humanos es el cortisol, con una amplia gama de papeles en la regulación de las funciones del cuerpo, desde el metabolismo de

carbohidratos, el sistema inmunológico, y la respuesta al estrés agudo y crónico. La producción de cortisol está regulada a través de un circuito de retroalimentación negativa que incluye la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona adrenocorticotrópica pituitaria (ACTH). A las 8 semanas de gestación, la glándula adrenal fetal produce cortisol bajo control de ACTH y, por el fin del embarazo, el cortisol fetal es requerido en preparación para el parto (es decir, la maduración pulmonar o la producción de surfactante) y podría tener un papel en el desencadenamiento del parto, como se muestra en otras especies.⁽¹⁵⁾

El cortisol tiene un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis en respuesta al estrés. La inmadurez de la glándula adrenal y el eje HPA del recién nacido prematuro sugiere un mayor riesgo de insuficiencia de cortisol y se ha postulado puede ser debido a la insuficiencia suprarrenal transitoria del prematuro (es decir, sistemas de enzimas intermedios "inmaduros" el cual resulta en la producción de cortisol insuficiente y con rápida recuperación del eje hormonal en la vida postnatal temprana) o insuficiencia adrenal relativa (es decir, falla en la producción "adecuada" de cortisol en respuesta a situaciones de estrés en comparación con neonatos sanos de la misma edad gestacional y posnatal).^(14,15)

En este orden de ideas, se encontró una correlación significativa entre los niveles de cortisol y la edad gestacional en RNPT en un estudio realizado en el año 2013, evidenciándose aumento progresivo del cortisol a mayor edad gestacional, demostrando que el eje HPA es completamente maduro al final de la gestación, y los neonatos pretérminos son capaces de responder al estrés a través de mayor secreción de cortisol para una mejor adaptación neonatal, sin alcanzar las concentraciones plasmáticas de cortisol de recién nacidos a término confirmando la inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis.⁽¹⁶⁾

Los valores séricos de cortisol en recién nacidos a término se encuentran entre 1 -24 µg/dl. ⁽¹⁷⁾ En el caso de recién nacidos críticamente enfermos, tanto el cortisol como el ACTH se encuentran disminuidos, sin el aumento previsto en la respuesta a la

enfermedad crítica. Específicamente en RN muy pretérminos (menor de 32 semanas), los cuales se caracterizan por necesitar mayores requerimientos ventilatorios. Por el contrario en otras investigaciones se ha observado, un aumento del cortisol sérico en RNPT con SDR severo, demostrando que la producción de cortisol continua en respuesta al estrés. ^(18,19)

El SDR constituye una de las afecciones más frecuentes en el RNPT, y se comporta como uno de los principales indicadores de morbilidad y mortalidad neonatal. El comportamiento del cortisol sérico en los pacientes con esta patología es variable y podría predecir la gravedad de dicha entidad. Por lo tanto, se decide realizar esta investigación preliminar en el servicio de Neonatología del HCM, para establecer la evolución y pronóstico posible del SDR de acuerdo a los valores de cortisol en suero, y que posteriormente servirá de base para la realización de otras investigaciones, donde se pueda escoger la mejor elección en cuanto al tratamiento y reducir de esta forma las complicaciones, mortalidad y tiempo de hospitalización, contribuyendo a mejorar la calidad de vida del neonato y a su vez brindar una fuente de registro de información para la institución con la intención de mejorar el cuidado y la atención en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Correlacionar los niveles séricos de Cortisol en Recién Nacidos Pretérmino moderado con Síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay durante el período de julio a agosto del año 2014.

Objetivos específicos:

- Caracterizar al recién nacido pretérmino moderado con síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay.
- Cuantificar el nivel de cortisol sérico en los recién nacidos pretérmino moderado con síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay al nacer, al tercero y al séptimo día de vida.
- Correlacionar los valores séricos de cortisol con el tipo de asistencia ventilatoria utilizada en los recién nacidos pretérmino moderado con síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay, al nacer, al tercero y al séptimo día de vida.
- Comparar el cortisol sérico con el uso de surfactante pulmonar de los recién nacidos pretérmino moderado con síndrome de distrés respiratorio en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio y muestra. Es una investigación de tipo descriptiva, transversal, prospectiva, de campo. La población estuvo representada por 169 RNPT durante el mes de julio y agosto del presente año en el Hospital Central de Maracay. La muestra estuvo comprendida por 19 recién nacidos pretérmino moderado, nacidos durante ese mismo período en dicha institución que presentaron el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio.

Los criterios de inclusión estaban conformados por neonatos prematuros con edad gestacional entre 32 y 34 semanas que presentaron síndrome de distrés respiratorio. El uso betametasona prenatal para la maduración pulmonar fetal, no fue criterio de exclusión. En el caso de los criterios de exclusión estaban dados por: malformaciones congénitas, asfixia al nacer, hipoglucemia persistente, preeclampsia materna, diabetes gestacional, antecedentes maternos de enfermedades suprarrenales o tiroideas, tratamiento postnatal con corticosteroides antes de la extracción de sangre.

Los pacientes fueron caracterizados por sexo, edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto, puntaje de APGAR al primer y quinto minuto posterior al nacimiento, asistencia ventilatoria al nacer, al tercer y al séptimo día de vida, uso de surfactante exógeno y rotura prematura de membranas. La edad gestacional fue determinada a través del test de New Ballard Score. Después que un neonato reunía los criterios de inclusión, se estableció el diagnóstico de SDR cuando requería el uso de oxígeno durante más de 6 horas las primeras 24 horas después del nacimiento, sin la necesidad de hallazgos radiológicos.^(20,21,22)

La información se obtuvo con el consentimiento informado de los padres y fue recolectada mediante la técnica de revisión documental de historias clínicas, utilizando para ello un formato de registros de datos (Anexos 1 y 2).⁽¹⁰⁾

Recolección y análisis de la muestra. Las muestras de sangre (0,5ml) fueron obtenidas por venopunción o a través de un catéter arterial permanente y recolectadas en un tubo sin anticoagulante, en las primeras 8 horas de vida posterior al nacimiento, al tercer y séptimo día de vida (día 0, día 3 y día 7) entre las 06:00 y las 09:00 am., coincidiendo con el momento de toma de muestra de rutina, para minimizar la perturbación a estos recién nacidos. Una vez obtenida la muestra se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto, durante 20 minutos para la obtención del suero y se conservó a -20°C hasta realizar el análisis de las mismas en un plazo máximo de 15 días.

Para la determinación de cortisol sérico se utilizó el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (Cortisol ELISA kit, Diagnostic Automation/Cortez Diagnostics, Inc. Calabasas, California, EEUU), el cual tenía una sensibilidad del 90%, y el coeficiente de variabilidad inter e intraensayo fue de 3.2% y 5.8% respectivamente ⁽²³⁾, y fue a través del equipo de laboratorio tipo espectrofotómetro modelo Stat Fax.⁽²³⁾

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados a través del paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 20 (IBM, Inc., New York, USA). Los parámetros analizados fueron interpretados como media y desviación estándar. La media del cortisol sérico entre los grupos fueron comparadas a través de ANOVA. El nivel de significancia se fijó en $p=0,05$.

RESULTADOS

Se analizaron 19 RNPT moderado durante el mes de Julio y agosto en el presente año, del Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay, todos presentaron el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio, los cuales fueron caracterizados según edad gestacional, sexo, peso al nacer, puntaje de Apgar al primer y quinto minuto, el uso de maduración pulmonar y la presencia de rotura prematura de membranas (RPM), representado en Tabla N° 1.

La edad gestacional, predominante de la muestra fue 34 semanas, representada en 11 RNPT con una tasa del 57,9%, el rango del peso de todos los RNPT moderados oscila entre 1000 a 1750 grs., con un $\bar{X}$:1450 gramos y *DS*: 222,75, del mismo modo el grupo predominante es aquel con peso menor de 1500 gramos el cual estuvo representado por 10 pacientes (63,3%).

La vía de parto más común, fue cesárea segmentaria (63,2%). Así mismo, de los 19 pacientes, 10 de ellos presentaron depresión neonatal moderada al primer minuto (APGAR 4-6 puntos) con una tasa del 52,6%, y posteriormente al quinto minuto de vida todos los pacientes tuvieron un buen puntaje de APGAR (7-9 puntos), evidenciándose mejoría en los pacientes que presentaron depresión neonatal.

Del total de la muestra analizada el 57,9% (11 pacientes) no recibió inductores de la maduración pulmonar; el 21,1% (4 pacientes) tuvieron el antecedente prenatal de rotura prematura de membranas.

De los 19 RNPT en estudio, uno de ellos fallece al sexto día de vida, por lo cual sus valores de cortisol representados en la tabla 2, no son reportados para el séptimo día posterior al nacimiento. Para este paciente fallecido sus características particulares fueron: RNPT moderado de 32 semanas de EG, masculino, con PAN menor de 1500 gramos, obtenido por vía vaginal, quien no recibió inductores de maduración

pulmonar, con Apgar al primer minuto de 5 puntos y al quinto minuto de 7 puntos. Por lo cual solo formó parte del estudio al día 0 y al día 3 posterior al nacimiento.

Tabla 1. Caracterización de los recién nacidos pretérmino moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio.

EG* (semanas)	N	%	IC 95%
32	4	21,1	2,72-39,38
33	4	21,1	2,72-39,38
34	11	57,9	35,69-80,10
SEXO			
Masculino	10	52,6	30,18-75,08
Femenino	9	47,4	24,92-69,82
PAN* (gramos)			
< 1500	12	63,2	41,47-84,85
> 1500	7	36,8	15,15-58,53
VIA DE PARTO			
Cesárea	12	63,2	41,47-84,85
Vaginal	7	36,8	15,15-58,53
APGAR 1 MIN			
4-6	10	52,6	30,18-75,08
7-9	9	47,4	24,92-69,82
APGAR 5 MIN			
7-9	19	100,0	
MADURACION PULMONAR			
SI	8	42,1	19,90-64,31
NO	11	57,9	35,69-80,10
RPM*			
SI	4	21,1	2,72-39,38
NO	15	78,9	60,62-97,28
Total	19	100	

Fuente: Pineda, 2014.

* EG= Edad gestacional; PAN= Peso al nacer; RPM = Rotura prematura de membranas

En la Tabla 2 se representan los niveles de cortisol sérico en la muestra estudiada en tres tiempos: al nacer (Día 0), al tercer y al séptimo día de vida, y se evidenció que todos los RNPT moderados mostraron cortisol sérico dentro de los valores de referencia.⁽¹⁶⁾

En el día 0 el cortisol sérico presentó en $\bar{X}$: 12,33 μ g/dl, con *DS*: 15,14 el cual se incrementa para el día 03 ($\bar{X}$: 15,14 μ g/dl; *DS*:15,95) representando un aumento del 18,5% y para el séptimo día de vida se observa una disminución del 51,9% con un promedio de 7,86 μ g/dl (*DS*:5,89).

Tabla 2. Valores de cortisol sérico en recién nacidos pretérmino moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio.

Días de vida	N	Cortisol sérico μ g/dl			
		$\bar{X}$	<i>DS</i>	Valor min	Valor Máx
0	19	12,33	15,01	1	54,6
3	19	15,14	15,95	1	51
7	18	7,86	5,89	1,1	17,7

Fuente: Pineda, 2014.

Al analizar la relación entre el cortisol sérico y la asistencia ventilatoria empleada (Tabla 3) se puede notar que en el día 0 todos los pacientes ameritaron asistencia ventilatoria no invasiva, ya sea en Oxyhood ó presión positiva continua en la vía aérea también conocido como CPAP Nasal (NCPAP). En este último grupo (NCPAP), se presentó un aumento en el valor sérico del cortisol ($\bar{X}$:12,92 μ g/dl), en comparación con el otro grupo (Oxyhood), los cuales tuvieron en promedio 1,70 μ g/dl. Al comparar los dos grupos no se encontró diferencias significativas ($p=0,483$).

De igual forma en la muestra estudiada al tercer día de vida, se puede apreciar que 02 pacientes ameritaron asistencia ventilatoria invasiva (10,5%), en comparación con

los otros grupos (asistencia ventilatoria no invasiva) el cual representa el 89,4%. De estos, el grupo que ameritó ventilación mecánica (asistencia ventilatoria invasiva), mostro un valor promedio de cortisol más elevado ($\bar{X}$:28 $\mu\text{g/dl}$), en comparación con el resto, representando una diferencia no significativa entre los grupos ($p= 0,487$).

Al séptimo día posterior al nacimiento, el cortisol sérico descendió en los 03 grupos, con tendencia al aumento en el grupo que ameritó ventilación mecánica ($\bar{X}$:10,10 $\mu\text{g/dL}$) y diferencia estadísticamente no significativa $p=0,86$.

Tabla 3. Relación entre el cortisol sérico y asistencia ventilatoria empleada en recién nacidos pretérmino moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio.

Asistencia Ventilatoria	Cortisol sérico			
	N	$\mu\text{g/dl}$ $\bar{X}$	DS	P
Día 0				
Oxyhood	1	1,70	.	0,483
NCPAP*	18	12,92	15,22	
Día 3				
Oxyhood	6	15,24	18,67	0,487
NCPAP	11	12,75	11,76	
VM*	2	28,00	32,52	
Día 7				
AIRE AMBIENTE	8	7,73	5,95	0,860
NCPAP	8	7,41	5,52	
VM	2	10,10	10,74	

Fuente: Pineda, 2014. $p < 0,05$

*NCPAP: CPAP nasal; VM: Ventilación mecánica

En la correlación entre los niveles de cortisol sérico y el uso de surfactante son mostrados en la tabla 4, y no se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,965$).

Tabla 4. Relación entre el cortisol sérico y el uso de surfactante en recién nacidos pretérmino moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio.

Uso de surfactante	Cortisol sérico $\mu\text{g/dl}$			
	N	$\bar{X}$ Día 0 a 3	DS	P
SI	6	13,51	16,53	0,965
NO	13	13,84	14,16	

Fuente: Pineda, 2014.
 $p < 0,05$

DISCUSIÓN

En los RNPT con síndrome de distrés respiratorio ya se han evaluado diversos marcadores hormonales, entre ellos podemos mencionar ACTH, cortisona, 17-OH-Progesterona (17-OHP), 11-Desoxicortisol, Sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) y dehidroepiandrosterona (DHEA), observando una actividad enzimática disminuida en la corteza suprarrenal de los recién nacidos pretérmino, debido a inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-glandula adrenal y que están influenciadas por diversos factores incluyendo la edad gestacional y el grado de severidad de la enfermedad.^(9, 16)

Se correlacionó el cortisol sérico y el SDR en estos pacientes. El rango de referencia utilizado en este grupo oscila entre 1-24 µg/dL. Considerando, que no hay estudios que establezcan los valores estandarizados internacionalmente de cortisol sérico en neonatos pretérmino, y esto es debido a que por definición no hay recién nacidos prematuros “normales”.^(14,16)

En los primeros estudios que indagaron acerca del valor sérico de cortisol en RNPT, se propuso que los valores séricos de cortisol en RNPT menores de 30 semanas oscilaban entre 2,6-20,36 µg/dL, así en la muestra analizada en este estudio se observó que el promedio sérico de cortisol variaba entre 7,86- 15,14 mg/dL en la primera semana de vida, estando en concordancia con lo anterior expuesto en este trabajo.⁽¹⁸⁾

Con respecto a los niveles de cortisol sérico, puede observarse un aumento del mismo al tercer día posterior al nacimiento y descenso al séptimo día de vida, hallazgos similares fueron encontrados en diversos estudios, donde los niveles séricos de cortisol en RNPT disminuían del segundo al séptimo día de vida.^(19,24). Esta variación en la primera semana de vida es esperada ya que después del nacimiento el ACTH,

cortisol y sus precursores descienden tanto en recién nacidos a término (RNAT) como en prematuros.⁽¹²⁾

En los pacientes con mayor grado de severidad del SDR, representado a través del uso de ventilación asistida invasiva, se observó un mayor valor de cortisol sérico, este hallazgo es similar a una investigación que demostró la relación del SDR severo con el mayor cortisol sérico, sugiriendo que los RNPT con SDR liberan mayor cortisol que los RNPT sanos para hacer frente al déficit de la función pulmonar.⁽¹⁹⁾

Este resultado además, difiere de lo descrito por otros investigadores, donde los pacientes que no pudieron resolver el SDR en los primeros 6 días de vida, presentaron los valores más bajos de cortisol sérico en comparación con los grupos que presentaron SDR más leve y, puede ser explicado por una respuesta insuficiente al estrés, que puede conducir a inflamación progresiva pulmonar impidiendo la mejoría en la primera semana de vida. Además, esta diferencia se puede deber a que en este último estudio, utilizaron una muestra conformada por RNPT extremos (24-27 semanas de EG) y el neonato con mayor edad gestacional tiene mayor control sobre el cortisol sérico basal.⁽²⁴⁾

Al analizar la relación entre el cortisol sérico y el uso de surfactante, no se demostró diferencia estadísticamente significativa, en contraste con lo encontrado por otros autores donde demostraron significancia entre las concentraciones más bajas de cortisol y el uso de tensoactivo pulmonar ($p=0.001$), y quienes postulan inadecuada secreción de cortisol para la producción y liberación del surfactante pulmonar. Se plantea, que el motivo por el cual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos, tenga relación con el retardo en el uso de surfactante pulmonar como tratamiento clínico, se describe que el uso de ventilación no invasiva tipo CPAP precozmente al nacer, disminuye la necesidad de terapia con surfactante y ventilación mecánica.^(24, 25)

La regulación del eje HPA en el feto es un proceso complejo, que es determinante en la maduración ordenada de varios órganos y sistemas, incluyendo los pulmones. En la gestación tardía el aumento del cortisol, induce cambios estructurales, influye en el metabolismo del líquido pulmonar, así como enzimas antioxidantes, factores de crecimiento, y en las concentraciones de receptores adrenérgicos en el pulmón en desarrollo, que puede facilitar la existencia fuera del útero; durante la gestación el eje HPA es esencial para la maduración pulmonar fetal. Si el eje HPA no está funcionando adecuadamente o es insensible al estrés, los RNPT no son capaces de reaccionar de forma adecuada, y puede conducir al desarrollo de SDR y broncodisplasia pulmonar.^(12,15)

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Las características más resaltantes de la muestra estudiada fueron RNPT moderados, con un peso al nacer inferior a 1500 gramos, siendo obtenidos en su mayoría a través de cesárea segmentaria, quienes presentaron depresión neonatal moderada al primer minuto en su mayoría, con mejoría al quinto minuto al nacer, y con menor proporción de haber recibido inductores de maduración pulmonar y sin el antecedente patológico de rotura prematura de membranas.
- Con respecto a la concentración sérica de cortisol esta se encuentran dentro del rango estandarizado internacional en recién nacidos, pudiendo estar atribuido al aumento progresivo del cortisol a mayor edad gestacional, ya que la muestra estudiada estaba en el rango de 32 a 34 semanas de gestación (recién nacidos pretérminos moderados), con cierta madurez adrenal.
- Al analizar la correlación entre el cortisol sérico y el SDR, se observó una tendencia al aumento en la concentración del mismo, en neonatos que ameritaron ventilación mecánica (mayor severidad del síndrome de distrés respiratorio).
- No hubo correlación significativa entre el uso de surfactante pulmonar y el promedio del cortisol sérico en la muestra estudiada.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda la realización de otras pruebas hormonales en recién nacidos pretérminos con esta patología, tales como ACTH, cortisona, 17-OHP, DHEAS, que permitan evaluar de forma completa la función suprarrenal en esta población y que funjan como predictores de severidad del SDR.
- En vista de los hallazgos iniciales de este estudio preliminar, se sugiere la continuación de esta línea de investigación, para evaluar el cortisol sérico como factor predictor de severidad en SDR e iniciar otros estudios, los cuales sean multicéntricos, aleatorios, doble ciego y controlados relacionados con este tópico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. **Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.** Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva 2012.
2. Battaglia FC, Lubchenco LO. **A practical classification of newborn infants by weight and gestational age.** J Pediatr 1967;71(2): 159-163.
3. Raju T, Higgins R, Stark A., Leveno K. **Optimizing Care and Outcome for Late-Preterm (Near-Term) Infants: A Summary of the Workshop Sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development.** Pediatrics 2006;118(3):1207-14.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, et al. **National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.** Lancet. 2012;379(9832): 2162-172.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, et al. **The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity.** Bull World Health Organ. 2010; 88(1): 31-38.
6. Goderberg, R. **The management of preterm labor.** Obstet Gynecol. 2002;100(5):1020-37.
7. Jackson C. **Respiratory distress in the preterm infant.** En: Gleason C, Devaskar S. Avery's diseases of the newborn. 9º ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2012 p. 633-46
8. Bhakta K. **Síndrome de distrés respiratorio.** En: Cloherty J, Eichenwald E, Stark A. Manual de Neonatología. 6ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2008 p 319 – 27.
9. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MK, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. **Country data and rankings for preterm birth data EMBARGO UNTIL MAY 2ND 2012.** Linked to "Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth"; 2012 [citado 01 Nov 2014]. Disponible en URL: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index5.html

10. Departamento de Registro y Estadísticas de Salud. Maracay; 2013.
11. Bolt R, Weissenbruch M, Popp-Snijders C, Sweep C, et al. **Fetal growth and the function of the adrenal cortex in preterm infants.** J Clin Endocrinol Metab 2002;87(3):1194-99.
12. Bolt R, van Weissenbruch M, Lafeber H, Delemarre-van de Waal, H. **Development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the fetus and preterm infant.** J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15(6):759-69.
13. Liggins GC, Howie RN. **A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants.** Pediatrics 1972;50(4):515-25.
14. NG P, Wong S, Chan I, Lam H, et al. **A Prospective Longitudinal Study to Estimate the “Adjusted Cortisol Percentile” in Preterm Infants.** Pediatr Res. 2011;69(6):511-16.
15. Nimkarn S, New M. **Disorders of the adrenal gland.** En: Gleason C, Devaskar S. Avery's diseases of the newborn. 9º ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2012 p. 1274- 77
16. Bagnoli F, Mori A, Coriolani G, Badii S, Tomasini B. **ACTH and cortisol plasma concentrations in preterm and term infants.** J Perinatol. 2013;33(7):520-24.
17. **Pagana K, Pagana T. Guías de pruebas diagnósticas y de laboratorio.** 8º ed. Barcelona: Elsevier España; 2007 p. 306.
18. Heckmann M, Wudy S, Haack D, Pohlandt F. **Reference range for serum cortisol in well preterm infants.** Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999;81: F171–F174.
19. Gunes T, Koklu E, Ozturk MA, et al. **Evaluation of serum cortisol levels in a relatively large and mature group of ventilated and nonventilated preterm infants with respiratory distress syndrome.** Am J Perinatol. 2006;23(6):335-39.
20. Jobe A. **Surfactant for Respiratory Distress Syndrome.** NeoReviews. 2014;15(6):e236-e235.

21. Stoll BJ, Hansen NJ, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. **Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network.** Pediatrics. 2010;126(3):443–56.
22. Bancalari EH, Jobe AH. **The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology.** J Pediatr. 2012;161(4):585–88
23. Diagnostic Automation, INC. **Cortisol ELISA Cat. No. 6101-17** ISO 13485-2003. Calabasas 2006.
24. Scott SM, Watterberg, KL. **Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants.** Pediatric Res. 1995;37(1): 112-16.
25. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M y cols. **European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update.** Neonatology 2013;103:353-68.

ANEXO 1

Hoja de información a los participantes en la investigación

Título de la investigación: Cortisol Sérico en Recién Nacidos Pretérmino Moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio. Servicio de Neonatología. Hospital Central de Maracay. Año 2014.

Investigador principal: Janeris Janiletti Pineda Valderrama. Médico residente del tercer nivel de Postgrado en Puericultura y Pediatría

Tutor: Manuel Lovera. Neonatólogo adjunto al servicio de neonatología Hospital Central de Maracay

Institución donde será realizado el estudio: Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay

Nombre del paciente:_____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El nacimiento prematuro es definido por la OMS como todos los nacimientos antes de las 37 semanas de gestación, la mayoría de estos bebés tendrán algún tipo de dificultad respiratoria, siendo el más común el síndrome de distrés respiratorio (SDR), que se caracteriza por la falta de surfactante por inmadurez pulmonar.

El principal glucocorticoide en los seres humanos es el cortisol, con muchos papeles en la regulación de las funciones del cuerpo, en especial la respuesta al estrés. Así mismo, al final del embarazo el cortisol fetal se necesita para la maduración pulmonar o la producción de surfactante. El cortisol en sangre presenta variaciones muy llamativas en los bebés prematuros con SDR, por lo que se realiza esta investigación en el servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay, para establecer la evolución y pronóstico que podrían tener de acuerdo a los valores de cortisol en sangre.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo correlacionar los niveles de Cortisol en sangre de recién nacidos prematuros, menores de 34 semanas con Síndrome de dificultad respiratoria del Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO.

Si usted acepta participar en este estudio, puede que no obtenga beneficios médicos directos. Esperamos que la información que se obtenga como resultado de este estudio beneficie en el futuro a los recién nacidos pretérminos con síndrome de distrés respiratorio para así escoger el mejor tratamiento y reducir las complicaciones.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

- Se tomará una muestra de sangre al recién nacido de aproximadamente 0,5 ml (10 gotas) al momento del nacimiento, tercer día de vida y séptimo día de vida, la cual será procesada en un laboratorio privado para obtener cortisol en sangre. Luego de la utilización de la misma, esta será desechada.
- Es de hacer destacar que las tomas de muestras **SOLO** se realizarán si al paciente amerita otros exámenes de laboratorio debido a su hospitalización, por lo que **NO** será expuesto a procedimientos dolorosos que los realizados al tomar muestra para evaluar su evolución durante la hospitalización.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Es posible que su bebé tenga un mayor riesgo de sufrir anemia (baja cantidad de hemoglobina en la sangre), sin embargo la cantidad de sangre tomada para el estudio es mínima, por lo que el riesgo de que sea producida anemia será, debido a la toma de muestras de sangre para realizar otros exámenes de laboratorio debido a su hospitalización ya que la cantidad de sangre extraída será mayor a la utilizada en esta investigación. Además por su condición de bebé prematuro tiene mayor riesgo de sufrir anemia.

Así mismo al momento de toma de la muestra el bebé puede presentar dolor o moretones en el sitio de la misma, pero hay que recordar que al paciente **solo se le tomará la muestra para esta investigación, cuando amerite exámenes de laboratorio necesarios** durante su hospitalización, para de esta manera no infringir dolor ni lesiones innecesarias.

6. DERECHO DEL PARTICIPANTE EN RELACIÓN CON LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio se mantendrá confidencial.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigadores:

- Dra. Janeris Pineda
- Tutor: Dr. Manuel Lovera

Título del trabajo: Cortisol Sérico en Recién Nacidos Pretérmino Moderado con Síndrome de Distrés Respiratorio. Servicio de Neonatología. Hospital Central de Maracay. Año 2014.

Institución donde será realizado el estudio: Hospital Central de Maracay

Nombre del paciente:_____

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación.. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre del representante legal que autoriza la participación del recién nacido:_____ CI.:_____

Parentesco:_____ Firma:_____

Firma del investigador:_____ Fecha:_____