

## Revista de Revistas

## Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial

Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. *BMJ* 2011; 342:d1696

Análisis crítico: Daniela Masoli L.<sup>1</sup>, Claudio Vera PG.<sup>2</sup>, Jorge Carvajal C.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neonatología, División de Pediatría. <sup>2</sup> Unidad de Medicina Materno Fetal, División de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**RESUMEN (1)**

**Objetivos:** Determinar la efectividad de los corticosteroides en reducir los trastornos respiratorios en recién nacidos entre las 34-36 semanas de gestación. **Diseño:** Investigación clínica aleatorizada triple ciego. **Escenario:** Hospital terciario docente del noreste de Brasil. **Participantes:** Mujeres entre las 34-36 semanas de embarazo, en riesgo inminente de parto prematuro. **Intervenciones:** Betametasona 12 mg o placebo intramuscular por dos días consecutivos. **Principales medidas de resultado:** El resultado primario fue la incidencia de trastornos respiratorios (síndrome de distrés respiratorio y taquipnea transitoria del recién nacido). Los resultados secundarios incluyen la necesidad de apoyo ventilatorio, morbilidad neonatal y duración de la estadía en el hospital. **Resultados:** 320 mujeres fueron aleatorizadas, 163 de las cuales fueron asignadas al grupo tratamiento y 157 a los controles. El análisis final incluye 143 y 130 infantes, respectivamente. La tasa de síndrome de distrés respiratorio fue baja (dos [1,4%] en el grupo corticosteroide; uno [0,8%] en el grupo placebo;  $p=0,54$ ), mientras la tasa de taquipnea transitoria fue alta en ambos grupos (34 [24%] vs 29 [22%];  $p=0,77$ ). No hubo reducción en el riesgo de morbilidad respiratoria con uso corticosteroides, incluso después de ajuste por subgrupos de edad gestacional (34-34+6 semanas, 35-35+6 semanas y  $\geq 36$  semanas). El riesgo ajustado de morbilidad respiratoria fue 1,12 (IC 95%

0,74-1,70). La necesidad de apoyo ventilatorio fue cercana a 20% en ambos grupos. No hubo diferencia en morbilidad neonatal (88 [62%] vs 93 [72%];  $p=0,08$ ) o en duración de la estadía en el hospital entre los dos grupos (5,12 vs 5,22 días;  $p=0,87$ ). La fototerapia debido a ictericia fue requerida con menor frecuencia en los bebés cuyas madres recibieron corticosteroides (RR 0,63; IC 95% 0,44-0,91). **Conclusiones:** El tratamiento antenatal con corticosteroides a las 34-36 semanas de embarazo, no reduce la incidencia de trastornos respiratorios en los recién nacidos. **Registro del Estudio:** Clinical Trials NCT00675246

**ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN****A. Relevancia clínica de la investigación**

El uso de corticosteroides antenatales, previo a un parto prematuro tardío (34-36+6 semanas de edad gestacional), ¿logra reducir la incidencia de trastornos respiratorios del recién nacido (enfermedad de membrana hialina y/o taquipnea transitoria)?

**Escenario clínico:** La administración de corticoides antenatales para inducción de madurez pulmonar fetal en embarazadas de hasta 34 semanas en riesgo de parto prematuro es el cuidado estándar en la actualidad. Su efectividad en reducir la morbilidad respiratoria, mortalidad y otros resultados neonatales, ha sido demostrada (2). Sin embargo, existe escasa evidencia con respecto al uso de corticosteroides en

embarazos mayores a 34 semanas de edad gestacional. La revisión sistemática más reciente informa de dos estudios que analizan el efecto antenatal de corticosteroides más allá de las 34 semanas. Específicamente se observó una reducción significativa en la incidencia de síndrome de distrés respiratorio entre las 33 y 34+6 semanas, pero no hubo reducción en la incidencia de distrés respiratorio en bebés nacidos entre 35 y 36+6 semanas [RR 0,61; IC 95% 0,11 a 3,26] (2).

Adicionalmente, un estudio randomizado, pero con serios problemas metodológicos, mostró una reducción en la frecuencia de hospitalización por trastornos respiratorios mediante el uso de corticosteroides antenatales previo a una cesárea electiva a término (> 37 sem) (3,4).

## B. El estudio (1)

*Diseño:* Investigación clínica, controlada aleatorizada. *Pacientes:* Embarazadas de 34 a 36+6 semanas de edad gestacional en riesgo de parto inminente (espontáneo o por recomendación de interrupción por problemas maternos o fetales). Se excluyeron mujeres con embarazos múltiples, malformaciones congénitas mayores, síndromes hemorrágicos con sangrado activo, evidencia clínica de corioamnionitis, uso previo de corticoides o necesidad de interrupción inmediata del embarazo por razones maternas o fetales. *Intervención:* Administración de betametasona (12 mg i.m. cada 24 horas por dos veces). *Comparación:* Placebo intramuscular en el mismo esquema. *Principal medida de resultado:* Incidencia de trastornos respiratorios (síndrome de distrés respiratorio y taquipnea transitoria del recién nacido). *Resultados secundarios medidos:* Necesidad de apoyo ventilatorio, morbilidad neonatal y duración de la estadía en el hospital. *Resultados:* Los dos grupos de estudio fueron similares en sus condiciones basales. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto al resultado primario (incidencia morbilidad respiratoria total). Tampoco se detectó diferencias, si la enfermedad de membrana hialina o taquipnea transitoria, se analizan por separado. Entre los resultados secundarios, la única diferencia significativa fue una menor incidencia de hiperbilirrubinemia con requerimientos de fototerapia en el grupo tratado con betametasona [RR 0,63; IC 95% 0,44 a 0,91;  $p < 0,01$ ].

## C. Análisis crítico

Validez interna: Se trata de un estudio aleatorizado

con ocultamiento de la secuencia de randomización, buen control del ciego, uso apropiado de placebo, buen cálculo del tamaño muestral y análisis según intención de tratar.

El tamaño muestral fue calculado asumiendo que el tratamiento podría reducir en un 50% el riesgo de morbilidad respiratoria neonatal. Este valor nos parece apropiado pues habitualmente ese es el efecto de los corticoides en edades gestacionales menores, y que considerando la baja incidencia de morbilidad respiratoria en mayores de 34 semanas, una reducción del 50% en su incidencia, puede resultar clínicamente significativa.

La principal debilidad del estudio es la presencia de un número significativo de exclusiones pos randomización (43 embarazadas, correspondientes al 13% de las mujeres randomizadas) (5). Considerando que el evento de interés (morbilidad respiratoria) tiene una incidencia de 25 y 23% (grupo tratamiento y placebo, respectivamente), es evidente que un 13% de pérdida de pacientes es inaceptable. El análisis de peor escenario (o de mejor escenario según se intente la demostración) muestra que el resultado del estudio puede cambiar completamente según el resultado perinatal de las pacientes perdidas.

*Comentarios:* Se trata de un estudio cuyo nivel de evidencia es de tipo I (ACOG), en general bien diseñado y conducido. Sin embargo, la validez interna está lesionada, debido a un significativo número de exclusiones pos randomización (5).

Por ahora los datos de esta investigación nos permiten sugerir que no es recomendable la administración de corticosteroides para inducción de madurez pulmonar si se anticipa un parto prematuro entre 34 y 36+6 semanas. Sin embargo, es indispensable el diseño de una nueva investigación que corrija el defecto metodológico detectado, y con un mayor tamaño muestral que permita suficiente poder para el análisis de subgrupos, especialmente diferentes rangos de edad gestacional (34-35, 35-36 y 36-37 semanas) y diferente vía de parto (vaginal vs cesárea).

## REFERENCIAS

1. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ* 2011;342:d1696. doi: 10.1136/bmj.d1696.
2. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004454.

3. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal Steroids for term elective caesarean section (ASTECS) research team. *BMJ* 2005; 331:662-8.
  4. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006614.
  5. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, Rutjes AW, Bürgi E, Scherer M, Altman DG, Jüni P. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2009;339:b3244. doi: 10.1136/bmj.b3244.
-