

Revista de Revistas

Dosis repetidas de corticoides prenatales para mujeres en riesgo de parto prematuro para mejorar los resultados de salud neonatal (1)

Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(6):CD003935.*

Análisis crítico: Jorge Bordeu W.¹, Claudio Vera P-G, MSc^{2,3}, Jorge Carvajal C., PhD²

¹ Programa de Obstetricia y Ginecología, ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología; ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencias, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Evento de interés: No existe claridad sobre el beneficio de dosis repetidas de corticoides prenatales. **Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de dosis repetida(s) de corticosteroides prenatales. **Estrategia de búsqueda:** Se buscó en el Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register (al 31 de marzo de 2011), los listados de referencias de estudios obtenidos y se contactó a los autores para mayor información. **Criterios de selección:** Estudios randomizados y controlados sobre mujeres que ya han recibido un curso único de corticosteroides en siete o más días previos y consideradas aún en riesgo de parto prematuro. **Recolección de información y análisis:** Se evaluó la calidad de los estudios y se extrajo información independientemente. **Resultados principales:** Se incluyeron 10 estudios (más de 4.730 mujeres y 5.650 niños) con bajo a moderado riesgo de sesgo. El tratamiento de mujeres que permanecen en riesgo de presentar parto prematuro, 7 o más días después de recibir un curso inicial de corticosteroides prenatales con dosis repetida(s), comparado con tratamiento no repetido, reduce el riesgo de sus niños de presentar los eventos de interés primarios: síndrome de distrés respiratorio [Riesgo Relativo (RR) 0,83; 95% Intervalo de Confianza (IC) 0,75 a 0,91 en 8 estudios con 3.206 niños, número necesario a tratar

(NNT) de 17; 95% IC 11 a 32] y resultados infantiles graves [RR 0,84; 95% IC 0,75 a 0,94 en 7 estudios con 5094 niños, NNT 20; 95% IC 19 a 79]. El tratamiento con dosis repetida(s) de corticosteroides estuvo asociada a una reducción del peso de nacimiento medio [Diferencia Media (DM) -75,79g; 95% IC -117,63 a -33,96 en 9 estudios con 5626 niños]. Sin embargo, los eventos de interés que ajustaron en peso de nacimiento por edad gestacional [peso de nacimiento Z score, múltiplos de la mediana de peso de nacimiento, y pequeños para la edad gestacional (PEG)] no difirieron entre los grupos tratados. En el seguimiento durante la niñez temprana no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niños tratados con corticosteroides prenatales comparados con los no expuestos en relación a los resultados primarios (muertes totales, sobrevida libre de cualquier discapacidad o discapacidad mayor, discapacidad o resultados graves) o en la evaluación de resultados secundarios de crecimiento. **Conclusiones de los autores:** Los beneficios a corto plazo para los niños en términos de menos distrés respiratorio y menos problemas graves de salud en las primeras semanas luego del nacimiento, apoyan el uso de dosis repetida(s) de corticosteroides prenatales en mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro 7 o más días después de un curso inicial. Estos beneficios se asociaron a una pequeña disminución del tamaño de nacimiento.

La evidencia actualmente disponible con seguridad muestra ausencia de daño en la niñez temprana, aunque no muestra beneficio. Es necesario mayor estudio en relación a los beneficios a largo plazo y los riesgos para la mujer y el niño. El meta-análisis de los datos individuales de cada paciente puede clarificar cómo maximizar el beneficio y minimizar el daño.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

Las consecuencias de nacer prematuro impactan en la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo. Los riesgos del compromiso respiratorio y sus secuelas son más graves a menor edad gestacional, especialmente en los menores de 32 semanas. En Chile se estima corresponden al 1% de los nacidos vivos y su sobrevivencia al año aumenta de 24%, en los nacidos a las 24 semanas, hasta 92% a los nacidos a las 31 semanas (2). El síndrome de distrés respiratorio (SDR) es la principal causa global de morbilidad neonatal precoz y en Chile compromete cerca del 80% de los prematuros menores de 32 semanas determinando la viabilidad de los más extremos (2). Los prematuros sobrevivientes tienen riesgo de sufrir discapacidad neurológica a largo plazo. Estas patologías son las principales determinantes del gasto en salud asociado a prematuridad, por lo que las estrategias que buscan reducir la morbilidad respiratoria en prematuros han recibido una considerable atención.

Existe una sólida evidencia que respalda el uso de un curso único de corticoides prenatales para la reducción del SDR, muerte neonatal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y sepsis precoz, ayudando también a reducir la necesidad del uso de surfactante postnatal y de apoyo vasoactivo (3). Impacto que también ha sido observado en población chilena (2). El seguimiento a largo plazo de niños expuestos a un curso único de corticoides no ha demostrado efectos adversos (3).

Pese a lo anterior, el tratamiento corticoidal prenatal no ha demostrado efectividad en niños nacidos más de 7 días luego de su administración para la reducción de SDR y mortalidad neonatal. Estudios en animales sugieren un beneficio del uso repetido de corticoides y es posible que éste también se observe en aquellas mujeres que persisten con riesgo de presentar un parto prematuro 7 días después del curso inicial. Hasta hace poco, no existía evidencia suficiente que evaluara la administración de cursos repetidos y sus efectos tanto

en la madre como en el niño, por lo cual, solo se recomendó su uso en el contexto de estudios clínicos (4). De estudios de cohorte no randomizados en humanos, surge la preocupación sobre efectos adversos en el peso de nacimiento, sobre el riesgo de infección neonatal, función del eje hipofisis-hipotálamo-suprarrenal (HHS), presión sanguínea neonatal y comportamiento infantil. Otro aspecto no comprobado es la relación con hipertensión del adulto, resistencia insulínica y diabetes. Nuevos estudios controlados randomizados han evaluado dirigidamente el impacto a corto y largo plazo del uso de cursos repetidos de corticoides prenatales, resultados que deben ser sintetizados en el contexto del resto de los estudios existentes.

B. El estudio (1)

Objetivos: Evaluar la efectividad y seguridad, usando la mejor evidencia disponible, de dosis repetidas de corticoides prenatales administrados a mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro, 7 o más días después de un curso inicial, con el objetivo principal de disminuir la morbilidad fetal, neonatal e infantil. *Métodos:* Revisión Sistemática Cochrane de estudios controlados randomizados que comparan eventos de interés para:

Tipos de participantes: Los autores identificaron estudios que incluyeran mujeres consideradas en riesgo de presentar parto prematuro que recibieron un curso único de corticoides, 7 o más días previos a la intervención. Además definieron a priori subgrupos para evaluar separadamente los eventos de interés de mujeres y niños, basado en las razones por las que se consideró en riesgo de parto prematuro (rotura prematura ovular, metrorragia, amenaza de parto prematuro, incompetencia cervical, preeclampsia, restricción de crecimiento fetal, y el número de fetos in útero: simples, gemelares o de mayor orden).

Tipos de intervención: Los autores consideraron intervenciones a corticoides administrados a la mujer por vía intravenosa, intramuscular u oral, comparado con placebo o no placebo. Excluyeron estudios en los que se administró corticoides directamente al feto. Definieron subgrupos a priori para la evaluación separada de eventos de interés para mujeres y niños, según el tipo de corticoides utilizados, el intervalo entre cursos, en número de cursos planeados y los administrados, la dosis semanal planeada, la vía de administración, y la edad gestacional.

Eventos de interés:

Resultados primarios. Los autores seleccionaron los eventos de interés primarios de los estudios

originales más representativos y de importancia clínica en medición de efectividad y seguridad, incluidos resultados graves para las madres y niños, y del niño como neonato, infante y adulto.

Resultados secundarios: Incluyen otras medidas de efectividad, complicaciones, y satisfacción con el cuidado y servicio de salud utilizado.

C. Análisis crítico

Revisión sistemática guiada por protocolo que define una pregunta clara y focalizada: ¿Son efectivos y seguros los corticoides administrados en forma repetida a pacientes en riesgo de parto prematuro que permanecen en riesgo, 7 o más días después de un curso inicial para la prevención de enfermedad respiratoria neonatal?

¿Fueron claros y apropiados los criterios para la inclusión y exclusión de estudios?

Los autores tuvieron por objetivo incluir todos los estudios randomizados publicados, no publicados y en desarrollo que reportaran información sobre la comparación de eventos de interés para mujeres en riesgo de parto prematuro, randomizadas a recibir dosis repetida(s) de corticoides prenatales comparadas con controles a quienes se administró un curso único de corticoides, con o sin administración de placebo adicional. Los estudios usan alguna forma de aleatorización y reportan resultados para uno o más de los eventos de interés presentados.

¿Es poco probable que se pasaran por alto estudios relevantes?

Los autores aplicaron una estrategia de búsqueda en el Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trial Register (31 marzo 2011), que incluye estudios obtenidos de: búsqueda cuatrimestral del Cochrane Central Register of controlled Trials (CENTRAL); búsqueda semanal de MEDLINE y EMBASE; búsqueda manual de 30 revistas y presentaciones de conferencias; alertas semanales de 44 revistas y alertas vía e-mail mensual de BioMed Central. Se buscaron las referencias de los estudios incluidos y de otras revisiones y de los estudios listados como "en curso" en la versión previa de la revisión sistemática. Los autores evaluaron los estudios considerados para inclusión independiente de sus resultados; resolvieron cualquier diferencia de opinión por discusión; no hubo ciego en relación a la autoría de los estudios; no se aplicaron restricciones por idioma. No incluyeron base de datos LILACS ni registros prospectivos de estudios randomizados.

¿Se evaluó la validez de los estudios incluidos?

Dos autores, independientemente, evaluaron el

riesgo de sesgo de cada estudio usando criterios pre-especificados (5), las discrepancias las resolvieron por discusión. Evaluaron: generación de secuencia; ocultamiento de la asignación; ciego; datos de resultados incompletos (retiros, abandonos, desviaciones de protocolo); sesgo de reporte, otras fuentes de sesgo junto a una evaluación global de sesgo. Dos revisores extrajeron información independientemente, usando un formato prediseñado. Resolvieron las discrepancias a través de discusión. Cuando la información fue poco clara, se intentó contactar a los autores de la publicación original para aportar mayores detalles. No describen el nivel de concordancia entre los revisores.

¿Cuáles fueron los resultados?

Los autores incluyeron 10 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 4.733 mujeres y 5.700 recién nacidos. Tres estudios en curso o con datos no publicados no fueron incluidos en la síntesis. El resultado de la síntesis de los principales eventos de interés primarios para los neonatos se resumen en la Tabla I. No encontraron diferencias para los múltiplos de la mediana del peso de nacimiento, para peso de nacimiento de pequeño para la edad gestacional, ni para ningún otro evento de interés primario para los neonatos (enfermedad respiratoria grave, mortalidad fetal o neonatal, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular). No se encontraron diferencias significativas para los eventos de interés primarios para los niños (mortalidad en seguimiento precoz, supervivencia libre de discapacidad, supervivencia libre de discapacidad severa, eventos adversos graves en la niñez. No se encontraron diferencias significativas para los eventos de interés primarios maternos (corioamnionitis o sepsis puerperal).

Se encontraron diferencias significativas en eventos de interés secundarios para el neonato a favor del uso repetido de corticoides comparado con placebo o no uso: menor utilización de ventilación mecánica, menor necesidad de suplementación de oxígeno, menor uso de surfactante, menor uso de agentes inotrópicos, menor frecuencia de ductus arterioso persistente. También se encontraron diferencias en otros parámetros de la biometría al nacer asociados al uso repetido de corticoides como la menor circunferencia craneana promedio y su score Z. Si bien la síntesis de los estudios muestra menor talla promedio al nacer no se describe la heterogeneidad y no se confirma en los estudios que evaluaron su score Z. Estudios que evalúan la biometría al alta hospitalaria no confirman las diferencias encontradas al nacer, sin diferencias significativas en los parámetros evaluados. No se observó diferencias en otros eventos de interés

Tabla I

RESULTADO DE LA SÍNTESIS PARA EVENTOS DE INTERÉS PRIMARIOS EN RN DEL EFECTO DE DOSIS REPETIDAS VS CURSO ÚNICO DE CORTICOIDES ANTENATALES EN RIESGO DE PARTO PREMATURO AL MENOS 7 DÍAS DESPUÉS DEL CURSO INICIAL

Eventos de interés primarios para el recién nacido	n	Estudios	RR	IC 95%	Heterogeneidad*	NNTB	IC 95%
Síndrome de distrés respiratorio	3.233	8	0,83	0,75 a 0,91	Ausente	17	11 a 32
Compuesto de compromiso neonatal grave Δ	5.094	7	0,84	0,75 a 0,94	Ausente	30	19 a 79
Enfermedad respiratoria grave	4.826	6	0,80	0,56 a 1,14	Presente	n/a	n/a
Biometría	n	Estudios	MD	IC 95%	Heterogeneidad*		
Peso de nacimiento en gramos (no ajustado por edad gestacional)	5.626	9	-75,79	-117,63 a 33,96	Ausente		
Score Z para peso de nacimiento	1.256	2	-0,11	-0,23 a 0,00	Ausente		

secundarios evaluados como duración del soporte ventilatorio, la duración de la suplementación de oxígeno, el riesgo de morbilidad infecciosa, hemorragia intracraneana grados 3 o 4, leucomalasia periventricular, enterocolitis necrotizante o retinopatía del prematuro.

No se encontraron diferencias en los eventos de interés secundarios para el seguimiento de niños disponible para 4 estudios en relación con compromiso o discapacidad neurológica o las evaluaciones del crecimiento posterior.

No se encontraron diferencias en los eventos de interés secundarios para la madre relacionados con riesgo de rotura prematura de membranas, hipertensión, modalidad del parto, hemorragia posparto y fiebre posparto. Otros eventos de interés secundarios para la madre fueron reportados en forma inconsistente entre los estudios. Por otro lado no hay datos reportados de eventos de interés importantes para las madres como depresión posparto, lactancia, satisfacción con el tratamiento, calidad de vida. *¿Fueron consistentes los resultados de estudio a estudio?*

Los autores realizaron síntesis cuantitativa expresada en riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar para beneficio o daño (NNTB o NNTD), éste último estimado a partir de la medida resumen de diferencias de riesgo. Evaluaron heterogeneidad estadística en cada meta-análisis usando estadísticas T^2 , I^2 y Chi^2 . Consideraron la heterogeneidad

como sustancial si T^2 es mayor que cero, e I^2 es mayor que 30% o hubo un bajo valor p (menos de 0,10) en el test Chi^2 para heterogeneidad. Cuando identificaron altos niveles de heterogeneidad entre los estudios, realizaron análisis de sensibilidad.

Conclusiones de los autores. Los beneficios a corto plazo para los neonatos prematuros en disminuir el riesgo de SDR y eventos adversos graves sustentan el uso de dosis repetidas de corticoides para madres en riesgo de parto prematuro, más de 7 días luego de un curso inicial. Los riesgos se asocian a menor tamaño al nacer. No se observan beneficios ni daños en el seguimiento durante la niñez temprana. Proponen la necesidad de evaluar los riesgos a largo plazo y la necesidad de meta-análisis a nivel de paciente individual para clarificar como maximizar el beneficio y minimizar el daño.

Comentarios del análisis. Revisión sistemática de alta calidad metodológica con procedimientos estándar para minimizar el riesgo de sesgo en la selección de los estudios, la extracción de datos y el análisis. Incluye estudios de moderada a alta calidad metodológica, con estudios pendientes por incluir y potencial información no incluida en la síntesis que está restringida a los estudios con información disponible. Pese a lo anterior, se estima que la posibilidad de cambiar las conclusiones actuales es baja. Las conclusiones de los autores reflejan el análisis realizado.

Implicancias en la práctica: Los beneficios a corto

plazo para los recién nacidos apoyan el uso de dosis repetidas de corticoides para la reducción de SDR y eventos de interés graves en los neonatos.

La reducción del peso del recién nacido no se mantiene al ajustar por edad gestacional, las diferencias antropométricas iniciales no se observan en el seguimiento a corto plazo.

La limitada evidencia disponible es tranquilizadora en no mostrar daño aunque tampoco beneficio durante la infancia temprana.

Corticoides repetidos debieran ser considerados en mujeres que permanecen en riesgo de parto prematuro 7 o más días después de un curso inicial, y tiene menos de 34 semanas de gestación.

La paciente debiera ser informada acerca de los beneficios y riesgos conocidos, que no son tan importantes como el primer curso de corticoides; así también, debiera ser informada del limitado conocimiento en relación a su influencia a largo plazo

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003935.
- 2 Morgues M. Análisis epidemiológico de los recién nacidos con menos de 32 semanas en la Red Pública de Salud de Chile. Quinquenio 2000-2004. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud de Chile, 2004:39.
- 3 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.
- 4 Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *NIH Consens Statement* 2000;17(2):1-18.
- 5 *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. En: Higgins JPT, Green S. (editors): *The Cochrane Collaboration*, 2009.