

Revista de Revistas

Impacto de una dosis de rescate de corticoides antenatales: estudio clínico placebo-controlado randomizado multicéntrico (1)

Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R; Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):248.e1-9.

Marcelo Rodríguez G. ¹, Claudio Vera P-G. MSc ^{2,3}, Jorge Carvajal C. PhD ²

¹ Unidad de Alto Riesgo, Hospital Van Buren. ² Unidad de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ³ Unidad de Medicina Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

RESUMEN (1)

Objetivo: Estudios previos usando dosis repetidas de corticoides antenatales (ACS) han demostrado beneficio marginal, o no beneficio, y dudas respecto al potencial riesgo. No existe estudios previos prospectivos o randomizados que evalúen la opción de un curso único de rescate de ACS en el resultado neonatal. **Método:** Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde mayo de 2003 a febrero de 2008 en 15 centros privados y 3 universitarios. Fueron incluidos pacientes con embarazos únicos o gemelares, menores a 33 semanas, quienes han completado un curso único de ACS antes de las 30 semanas y al menos 14 días antes de la inclusión, en quienes se juzgó tener recurrencia de riesgo de parto prematuro en la semana siguiente. Las pacientes fueron randomizadas a recibir un curso único de rescate de betametasona, dos dosis de 12 mg separadas por 24 horas, o placebo. Criterios de exclusión incluyen: rotura de membranas, dilatación avanzada (>5 cm), corioamnionitis y uso de esteroides por otra causa. **Resultados:** En total, 437 pacientes fueron randomizados (223 en el grupo esteroides y 214 en el grupo placebo). Un total de 55% de las pacientes en cada grupo tuvieron el parto antes de las 34 semanas. Hubo una reducción significativa en el resultado primario compuesto de

morbilidad neonatal < 34 semanas en el grupo corticoides vs. placebo (43,9 % vs. 63,6%; Odds Ratio (OR) 0,45; 95%IC: 0,27-0,75; p=0,002) y reducción significativa de síndrome de distrés respiratorio, apoyo ventilatorio y uso de surfactante. La mortalidad perinatal y otras morbilidades fueron similares en los dos grupos. Incluyendo todos los neonatos en el análisis (independiente de la edad gestacional al parto) aún se demuestra una reducción significativa en la morbilidad neonatal compuesta en el grupo corticoides (32,1 % vs. 42,6%, OR 0,65; 95%IC: 0,44-0,97; p=0,0034) y mejoría en morbilidad respiratoria. **Conclusión:** La administración de un solo curso de ACS de rescate antes de las 33 semanas, mejora el resultado neonatal sin aumento aparente en el riesgo a corto plazo.

ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

A. Relevancia clínica de la investigación

En el manejo de la prevención de la prematuridad, la administración de corticoides antenatales ha demostrado disminuir la morbimortalidad perinatal. ¿Es útil la administración de un curso de rescate de corticoides en pacientes que persisten con amenaza de parto prematuro?

Escenario clínico: La prematuridad es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad perinatal

(2). En Chile el riesgo de parto prematuro entre las 22 y 32 semanas es de 1% para el total de recién nacidos vivos en la evaluación nacional 2000-2004, en esa población el uso de corticoides antenatales se asoció con una reducción de la mortalidad perinatal (OR 0,24; IC95%: 0,18-0,46) junto con claros beneficios en la morbilidad perinatal (3). Si bien, la utilidad máxima de esta intervención ocurre dentro de la primera semana, una vez transcurrido este tiempo, el beneficio del primer curso de corticoides va disminuyendo (4). Por este motivo ensayos clínicos randomizados han evaluado la utilidad de dosis repetidas de corticoides semanales o bisemanales desde las 27 hasta las 36 semanas, en caso de persistir el riesgo de parto prematuro (5-7). Sus resultados sobre beneficio no son consistentes y, por otro lado, muestran compromiso de la biometría fetal cuyo impacto en el desarrollo posterior está en estudio. Es de especial interés conocer la eficacia y seguridad de un solo curso de refuerzo.

B. El estudio (1)

Diseño: Estudio prospectivo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 18 centros de EEUU. El objetivo primario fue evaluar la morbilidad neonatal compuesta de los recién nacidos (RN) menores de 34 semanas. El evento compuesto se definió como la presencia de 1 ó más de los siguientes hallazgos: síndrome de distrés respiratorio (SDR), displasia broncopulmonar, hemorragia ventricular grado III-IV, sepsis con hemocultivos (+), leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante y muerte perinatal. Los objetivos secundarios fueron parto menor a 34 semanas, SRD aislado, edad gestacional al parto, peso de nacimiento, restricción de

crecimiento fetal, circunferencia craneana, requerimiento de surfactante y morbilidad materna infecciosa. *Pacientes:* Embarazadas entre 25 y menores de 33 semanas, que recibieron 1 curso completo de betametasona al menos 14 días antes, y que persisten con amenaza de parto prematuro. Se excluyeron las pacientes con RPM, corioamnionitis clínica, maduración pulmonar confirmada, dilatación cervical avanzada (>5 cm), feto con malformaciones congénitas, inmunodeficiencia o tuberculosis activa, en tratamiento con corticoides por indicaciones maternas y embarazo múltiple con 3 ó más fetos. *Intervención:* 447 pacientes fueron randomizadas a tratamiento con corticoides (n=223) y a placebo (n=214). Todas las pacientes recibieron 2 dosis separadas por 24 horas, cada una, preparada por un profesional de farmacia, con 12 mg de betametasona o placebo. En los centros que no contaban con betametasona usaron dexametasona 6 mg cada 12 horas por 4 dosis, con placebo administrado de la misma forma. *Resultados:* El grupo de corticoides incluyó 223 embarazadas con 289 RN, y el grupo placebo a 214 embarazadas con 282 RN. De los 2 grupos de pacientes, el número de RN <34 semanas con resultado conocido fue de 124 en el grupo de corticoides y 119 en el grupo placebo; el 89% de estas pacientes recibieron la dosis completa de rescate. La morbilidad compuesta fue significativamente menor en el grupo con corticoides (Tabla I). Se observó una reducción de SDR aislado en el grupo con corticoides de rescate (OR 0,45; IC95%: 0,27-0,75), así como también un menor requerimiento de surfactante (OR 0,49; IC95%: 0,30-0,80). No hubo diferencias en el resto de los objetivos secundarios, tampoco hubo aumento de morbilidad materna. No hubo diferencia en la mortalidad perinatal.

Tabla I

EVENTOS COMPUESTOS EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS Y EN TODOS INDEPENDIENTE DE SU EDAD DE NACIMIENTO

Morbilidad neonatal en todos los RN	Corticoides de rescate: 289 RN de 223 embarazos	Placebo: 214 RN de 288 embarazos	OR (IC 95%)	NNT (IC 95%) #
Evento compuesto en menores de 34 semanas	71/163	105/165	0,45 (0,27 a 0,75)	6 (4 a 15)
Evento compuesto en todos los RN	88/276	120/282	0,65 (0,44 a 0,97)	10 (6 a 135)

NNT: número necesario a tratar estimado como $(1 - (TEC * (1 - OR))) / ((1 - TEC) * (TEC) * (1 - OR))$. TEC: tasa de eventos en el control. OR: Odds Ratio. IC: intervalo de confianza.

C. Análisis crítico

Validez interna: La randomización de las pacientes fue centralizada en las farmacias de los centros participantes en conocimiento de la secuencia de randomización. Se explicita cegamiento para los tratantes y participantes (doble-ciego) y probablemente para los adjudicadores de los eventos de interés, no se explicita cegamiento para los analistas de datos ni para el comité de seguridad. Los grupos fueron similares en cuanto a sus factores pronósticos de base. Se alcanzó adecuadamente el tamaño muestral planificado, y se consideró ajuste del nivel de error tipo I dado presencia de análisis interino. Si bien el objetivo primario corresponde a un subgrupo del total de pacientes randomizadas, también hay análisis de todos los RN con información disponible en un "análisis por intención a tratar modificado", no se especifica si éste análisis estaba planificado previamente. Si bien las pérdidas de seguimiento son bajas (0,6% para el grupo con intervención y 0,02% para el grupo control) no se describe alguna estrategia para considerar estas pérdidas como por ejemplo análisis de peor escenario.

Comentario: Se trata de un estudio de buen diseño, adecuado a la pregunta de investigación. No existen fuentes evidentes de sesgo, sin embargo, algunas medidas de seguridad están insuficientemente descritas o no implementadas, aumentando su sesgo potencial. El evento compuesto primario es comandado por el SDR que contribuye en un 60% al evento compuesto. Si bien es posible que las reducciones esperables sean similares, la importancia de los componentes no es similar para los pacientes y la frecuencia de presentación de los componentes no es similar. Así, considerar el evento compuesto en este caso, hace parecer que la intervención es capaz de disminuir cualquiera de los componentes, lo que no es apoyado por los resultados (Figura 1).

Conclusión: Ensayo clínico randomizado con moderado riesgo de sesgo, que muestra importante disminución de síndrome de distrés respiratorio en menores de 34 semanas y a cualquier edad gestacional, con un curso completo de rescate en pacientes que mantienen riesgo de parto prematuro alejados de un curso inicial de corticoides. La evidencia sobre reducción en otros componentes es imprecisa, sin un diseño apropiado para evaluar diferencias en biometría neonatal ni los efectos de la intervención a largo plazo. Creemos que estos resultados favorecen el uso de dosis de rescate para disminuir SDR sin aumentar otros riesgos neonatales agudos ni morbilidad materna, resultados que requieren evaluaciones más precisas.

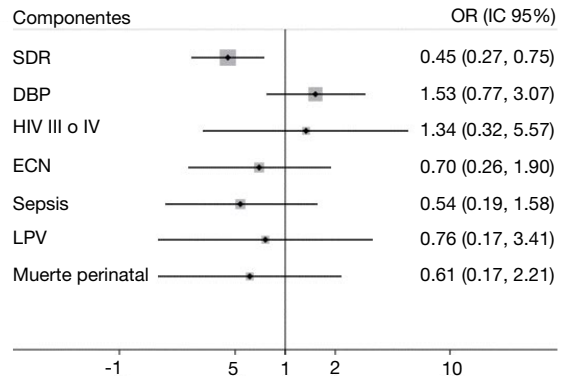


Figura 1. Eficacia de corticoides de rescate comparado con placebo para reducir morbilidad y mortalidad perinatal en menores de 34 semanas, forest plot de acuerdo a los resultados publicados (1). SDR: síndrome de distrés respiratorio, DBP: displasia broncopulmonar, HIV: hemorragia intraventricular, ECN: enterocolitis necrotizante, LPV: leucomalacia periventricular, OR: Odds Ratio.

BIBLIOGRAFÍA

- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 248 e1-9.
- World Health Organization. Neonatal and Perinatal Mortality: Country, Regional and Global Estimates. France: Department of Making Pregnancy Safer, World Health Organization, 2006:69.
- 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.
- McEvoy C, Schilling D, Spitalo P, Peters D, O'Malley J, Durand M. Decreased respiratory compliance in infants less than or equal to 32 weeks' gestation, delivered more than 7 days after antenatal steroid therapy. *Pediatrics* 2008; 121(5): e1032-8.
- Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, *et al.* Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9656):2143-51.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, *et al.* Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(3):633-42.
- Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1913-9.