

**CRONICA**

**MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA. CLUB DE REVISTA**

**Repeat prenatal corticosteroid doses do not alter neonatal blood pressure or myocardial thickness: Randomized, controlled trial.**

**Lindsay Mildenhall, Malcom Battin, Coila Bevn, Carl Kuschel and Jane E. Harding.  
Pediatrics 2009; 123: e646- e 652: originally published online Mar 23, 2009**

Está demostrado que los corticoides prenatales en recién nacidos de pretérmino (RNPT) son beneficiosos en reducir: Síndrome de distress respiratorio, Hemorragia intraventricular, Muerte neonatal. Su mayor beneficio está demostrado en aquellos que nacen antes de los 7 días de la dosis de corticoides. El manejo óptimo posterior a los 7 días de administrado corticoide no está claro.

Repetir la dosis de corticoides disminuiría patologías respiratorias a corto plazo, existe poca evidencia de los potenciales efectos adversos. Dentro de los efectos adversos de los corticoides se han descrito en los RNPT hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía hipertrófica, lo cual sería transitorio, mejorando al suspender corticoide.

Existe poca evidencia de efectos adversos cardiovasculares prenatal: Tres estudios demostraron presión arterial media (PAM) elevada y menos apoyo inotrópico. No hay evidencia sobre la duración del efecto y en relación a la repetición de la dosis.

Hay menos evidencia del efecto de los corticoides prenatales sobre el grosor de la pared miocárdica. Un estudio no randomizado no demostró diferencia en grosor de pared ventricular entre aquellos RNPT que usaron una dosis de corticoides v/s los que no usaron.

Ante la falta de evidencia sobre los riesgos y beneficios del uso de corticoides prenatales en dosis repetida v/s dosis única se llevó a cabo un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, por Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS), realizado en Australia y Nueva Zelanda.

Métodos: Criterios de inclusión: Mujeres cursando embarazo (hasta tres fetos) <32 semanas de gestación, que hayan recibido una dosis de corticoide antes de 7 días, y continúen en riesgo de parto prematuro. Criterios de exclusión: Corioamnionitis confirmada, trabajo de parto avanzado, tratamiento materno con esteroide y evidencia de maduración pulmonar fetal. Randomización a través de central telefónica. Recibieron dosis semanal de 11,4 mg de betametasona v/s dosis semanal de placebo (solución salina), administrado IM hasta la semana 32 de gestación. Mujeres en National Women's Hospital (NZ) firmaron consentimiento informado previo nacimiento. Aprobado por el comité de ética local.

Medición de variables: Presión arterial. Lo antes posible luego del nacimiento, diariamente por los primeros siete días, luego semanalmente hasta las 4 semanas o el alta. Grosor ventricular: Ecocardiografía modo M 48 a 72 horas de vida. Se registro el promedio de la medición en tres ciclos cardiacos, realizadas por un investigador. Se midió: Grosor de septum interventricular y pared posterior de ventrículo izquierdo en fin de diástole a nivel de los velos mitrales (visión para esternal estándar). Resultados comparados con valores normales publicados.

Modelos generalizados, lineales, mixtos fueron usados para analizar los efectos de repetir el tratamiento con corticoides prenatales sobre la presión arterial y el grosor de la pared miocárdica en los RN. La madre fue incluida como modelo jerárquico (random effect) para permitir la correlación de las mediciones para hijos de una misma madre. Tiempo durante el cual se consigna la PA también es una variable. Una matriz de correlación no

estructurada se uso para relacionar de los hijos de una misma madre, y una estructura autorregresiva se uso para relacionar las mediciones en el tiempo de un mismo niño.

Para resultados binarios ( $>p$  95 para septum interventricular y pared posterior de VI) se utilizó una distribución binomial. Además se consignó EG al ingreso del estudio, hemorragia preparto y RPM, así como factores de riesgo de parto prematuro para análisis del trabajo principal. En el análisis de PA la interacción entre el tratamiento y el tiempo se incluyó inicialmente para buscar diferencias entre los grupos que aparecieran durante el tiempo de medición. Si no existe evidencia de interacción entonces el modelo se re analizaba sin esta. Análisis fue desarrollado para todos los RN hasta 4 semanas, y luego para un subgrupo de infantes que permanecía en el hospital hasta 6 semanas.

Resultados: Ambos grupos eran comparables, no fueron estadísticamente significativas las diferencias entre ambos grupos en relación a distress respiratorio, ni al apoyo con inotrópicos. Grosor de la pared fue medida exitosamente en 60 RN (80%) del grupo control y 55 RN (74%) del grupo que usó corticoides dosis repetidas, no existió diferencia en el grosor de septum interventricular (IVS) ni de la pared posterior de ventrículo izquierdo (LVPW). La relación IVS/LVPW fue similar en los 2 grupos. Tres RN (1.8%) expuestos a placebo y 4 (2.2%) expuestos a repetidas dosis de corticoides tuvieron una relación IVS/LVPW  $>1.3$ . Según los valores normales publicados:  $\frac{1}{4}$  tuvo alteración del grosor de septum interventricular.  $\frac{1}{3}$  tuvo alteración de la pared posterior de ventrículo izquierdo, sin diferencia estadísticamente significativa entre cada grupo.

El estudio mostró que el uso de una v/s múltiples dosis de corticoides prenatales no arrojó diferencias estadísticamente significativas en relación a las variables PA hasta las 6 semanas de vida, ni grosor del tabique interventricular, ni grosor de la pared posterior de ventrículo izquierdo a las 48 a 72 horas de vida. Los autores relacionan que los RNPT con dosis múltiples de corticoides en este estudio requieran menos apoyo inotrópico es consistente con un estudio anterior, pequeño no randomizado, que mostró que con el mismo manejo los RNPT desarrollaban más HTA. En general todos los RNPT tienen PA dentro de lo descrito como normal para la edad.

El uso de corticoide en dosis repetidas mejoraría la adaptación cardiovascular en el RNPT. Se encontró alteraciones ecocardiográficas en ambos grupos. Referencias para las medidas ecográficas son de los años 73, 86 y 98. Los datos de este estudio reafirman el hecho de que la hipertrofia miocárdica no pareciera ser consecuencia de la dosis repetida de corticoide.

En adultos la relación IVS/LVPW  $>1.3$  es sugerente de asimetría septal hipertrófica. No existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en relación a esta medición. Estudio de 98 se describe 12% de esta relación alterada, diferencia con este estudio que solo describe 1,8% para grupo placebo y 2,2% para usuarios de dosis repetidas de corticoides. Efectos cardiovasculares de corticoides usado en RNPT, se ha visto que tiene relación con la dosis total administrada y el tiempo transcurrido desde su administración. Este estudio no permite la exploración de estos efectos. Faltan estudios complementarios con animales.

### Del análisis crítico de este estudio se desprende lo siguiente:

1. ¿Se encuentra definido el universo y el procedimiento de muestreo?  
Si se encuentra definido los criterios:
  - a. Criterios de inclusión:
    - I. Pacientes de National Women`s Hospital (NZ)
    - II. Mujeres cursando embarazo (hasta tres fetos)  $<32$  semanas, que hayan recibido una dosis de corticoide hace más de 7 días, y continúen en riesgo de parto prematuro.
    - III. Acepten consentimiento informado.
  - b. Criterios de exclusión:
    - I. Corioamnionitis confirmada, trabajo de parto avanzado, tratamiento materno con esteroide y evidencia de maduración pulmonar fetal.

Sin embargo no se encuentra determinado el periodo de estudio.

2. ¿Hay una hipótesis claramente planteada?  
No
3. ¿Fueron los pacientes asignados a azar?  
Si.
4. ¿Se expresa cual fue el procedimiento de asignación al azar de los integrantes del estudio, en los grupos respectivos? ¿Fue exitosa?  
Mediante un programa computacional, a pesar que posteriormente no se describe si son comparables ambos grupos.
5. ¿Se estableció el nivel alfa y beta del estudio, y con ello su poder?  
No
6. ¿Se determinó el tamaño de la muestra?  
No.
7. ¿Se expresa claramente la estadística a aplicar a los resultados? ¿Los resultados fueron analizados empleando la estadística propuesta?  
No, se describe la estadística de un trabajo principal, la cual no se utiliza en este trabajo.
8. ¿La estadística propuesta es apropiada a la naturaleza de las variables analizadas en la investigación?  
No.
9. ¿Fueron evaluados al final del estudio todos los pacientes que ingresaron?  
No, se perdieron pacientes. Solo a parte de ambos grupos se realizó el estudio ecocardiográfico, no describiendo el por qué de este sesgo.

Dra. Karina Aedo Seguel  
Becada Pediatría Universidad de Chile  
Hospital Roberto del Río