

Corticoides y enfermedad pulmonar crónica: ¿es el momento de realizar otro ensayo clínico aleatorizado controlado?

La enfermedad pulmonar crónica (EPC) sigue siendo una de las afecciones más problemáticas de la medicina neonatal porque hay muy pocas terapéuticas eficaces para su prevención o tratamiento. Los corticoides sistémicos, hace tiempo considerados como la “bala de plata”, cayeron en desuso porque una serie de estudios indicó que sus beneficios a corto plazo se veían superados por notables efectos adversos a largo plazo, como el aumento de la incidencia de parálisis cerebral (PC). Sin embargo, los resultados de algunos estudios fueron muy contradictorios. Doyle et al¹ utilizaron un metaanálisis de regresión para revisar este conjunto bibliográfico, algo confuso. Este abordaje trata a los estudios como sujetos y comprueba hasta qué punto las características del diseño del estudio contribuyeron a la variabilidad de los resultados. Las características más críticas de su informe son la cronología del tratamiento, la frecuencia de su administración a los recién nacidos del grupo control (“contaminación”) y la incidencia de EPC en este grupo. Estos autores demostraron, en todos los estudios, la falta de evidencia de beneficio (reducción de la mortalidad) y la tendencia al daño (aumento del riesgo de PC) entre los recién nacidos tratados. No obstante, también demostraron una relación inversa entre el tratamiento corticoideo y el riesgo basal de EPC sobre el resultado de muerte o PC. Según su modelo de regresión, el umbral de beneficio se alcanza con un riesgo basal de EPC superior al 50% (con un límite superior del intervalo de confianza del 65%).

La relación entre la enfermedad pulmonar y sus tratamientos, los signos tempranos de lesión cerebral y la discapacidad del desarrollo neurológico es compleja y ha sido tema de discusión y debate². Los autores suponen que, pese al efecto tóxico directo de los corticoides sobre el cerebro, este efecto adverso puede estar equilibrado por un beneficio indirecto para este órgano al mejorar la función pulmonar. Sugerimos una explicación alternativa o complementaria al respecto. El principal factor contribuyente a la EPC es la inflamación, que puede comenzar con la infección uterina y evolucionar, en algunos recién nacidos, a una respuesta inflamatoria fetal^{3,4}. En el neonato, la ventilación y el oxígeno exacerbaban la inflamación, que suele confinarse a los pulmones. Sin embargo, la inflamación pulmonar puede acompañarse, en determinadas condiciones, de una respuesta sistémica⁵. Es posible que los valores elevados de mediadores proinflamatorios en el torrente sanguíneo, ya sea como consecuencia de la inflamación fetal o por la pérdida de compartimentación de la inflamación al pulmón, puedan lesionar el cerebro. La administración de corticoides puede ser beneficiosa en estos recién nacidos porque reducen la intensidad de la inflamación pulmonar de los residuos de una respuesta inflamatoria fe-

tal, por lo que disminuyen la cantidad de mediadores circulantes que lesionan el cerebro.

La cuestión crucial es cómo debería reaccionar el clínico a esta provocativa publicación. Esperemos que no desemboque en el tratamiento generalizado de los recién nacidos en presunto alto riesgo de desarrollar una EPC. Los hallazgos de este estudio se basaron en investigaciones realizadas hace unos años. Ninguno de los estudios revisados utilizó una ayuda *a priori* para determinar el riesgo de EPC, y ninguno analizó la relación entre el riesgo basal de EPC y el riesgo/beneficio del tratamiento corticoideo como hipótesis primaria. Aun sintiendo la necesidad de tratar o prevenir el posiblemente más frustrante de los problemas de la medicina neonatal, la mejor alternativa sería que este estudio provocara la realización de nuevos ensayos clínicos aleatorizados controlados (EAC). En los últimos tiempos ha sido difícil justificar éticamente los EAC por los conocidos riesgos de los corticoides. El hallazgo de una posible población con beneficios probablemente superiores al riesgo permitiría la realización ética de ensayos controlados con placebo. El primer paso consistirá en desarrollar una herramienta validada para predecir el riesgo de EPC. Esta herramienta podría incluir cierta información sobre el ambiente inflamatorio del feto y el recién nacido. Los ensayos deberían excluir el tratamiento con corticoides llevado a cabo fuera del estudio. Se deberían normalizar los tratamientos con posibilidades de confundir o modificar el riesgo de EPC y PC, y evaluar todos los aspectos del desarrollo neurológico a largo plazo. Sólo los resultados de ensayos con estos rasgos permitirán al clínico determinar el equilibrio entre el beneficio y el riesgo asociado con el tratamiento corticoideo.

CARL L. BOSE, MD^a, y MATTHEW L. LAUGHON, MD, MPH^b

^aProfessor of Pediatrics. ^bAssistant Professor of Pediatrics. Department of Pediatrics. University of North Carolina. Chapel Hill, NC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, et al. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effects modification by risk of chronic lung disease. *Pediatrics*. En prensa 2004.
2. Dammann O, Leviton A, Bartels DB, Dammann CEL. Lung and brain damage in preterm newborns. Are they related? How? Why? *Biol Neon*. 2004;85:305-13.
3. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:773-9.
4. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity. The role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr*. 2000;159:798-802.
5. Kramer BW, Ikegami M, Jobe AH. Intratracheal endotoxin causes systemic inflammation in ventilated preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:463-9.