

Efecto de los corticoides sistémicos posnatales sobre la mortalidad y la parálisis cerebral en los recién nacidos pretérmino: modificación del efecto por riesgo de enfermedad pulmonar crónica

Lex W. Doyle, MD, FRACP^{a,b}, Henry L. Halliday, MD^c, Richard A. Ehrenkranz, MD^d, Meter G. Davis, MD, FRACP^{a,b}, y John C. Sinclair, MD^{e,f}

GENERALIDADES: La enfermedad pulmonar crónica (EPC) se asocia, en los recién nacidos pretérmino, con el aumento del riesgo de parálisis cerebral. No obstante, el tratamiento corticoideo sistémico posnatal para prevenir o tratar la EPC, pese a su eficacia en la mejoría de la función pulmonar, puede causar parálisis cerebral.

OBJETIVO: Determinar el efecto del tratamiento corticoideo posnatal sistémico sobre la muerte y la parálisis cerebral, y evaluar la modificación del efecto provocada por el riesgo de EPC.

MÉTODOS: Se revisaron los ensayos aleatorizados controlados (EAC) sobre el tratamiento corticoideo posnatal para la prevención o el tratamiento de la EPC en los recién nacidos pretérmino que informaron de las tasas de mortalidad y de parálisis cerebral, y se sintetizaron sus datos. Cumplieron los criterios de elegibilidad 20 estudios, con datos sobre 1.721 recién nacidos asignados aleatoriamente. La relación entre el efecto corticoideo sobre el resultado combinado, muerte o parálisis cerebral, y el riesgo de EPC en los grupos de control se analizó mediante metarregresión ponderada.

RESULTADOS: Entre todos los recién nacidos aleatorizados, la significativa mayor tasa de parálisis cerebral tras el tratamiento corticoideo (diferencia típica de riesgo [DR], 0,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,02-0,08; $p = 0,003$) fue compensada parcialmente por una reducción no significativa de la mortalidad (DR típica -0,02; IC del 95%, -0,06 a 0,02; $p =$

0,45). Por consiguiente, no hubo un efecto significativo del tratamiento corticoideo sobre la tasa combinada de mortalidad o parálisis cerebral (DR típica, 0,03; IC del 95%, -0,01 a 0,08; $p = 0,17$). Sin embargo, en la metarregresión se observó una significativa relación negativa entre el efecto del tratamiento sobre la muerte o la parálisis cerebral y el riesgo de EPC en los grupos de control ($p = 0,002$). Cuando el riesgo de EPC fue inferior al 35%, el tratamiento corticoideo aumentó significativamente las posibilidades de muerte o parálisis cerebral, mientras que cuando el riesgo de EPC superó el 65% dicho tratamiento redujo estas posibilidades.

CONCLUSIONES: El efecto de los corticoides posnatales sobre el resultado combinado de muerte o parálisis cerebral varía según el riesgo de EPC.

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino se ha acompañado de una mayor tasa de enfermedad pulmonar crónica (EPC)¹, cuya definición más habitual es la dependencia de oxígeno suplementario pasadas las 36 semanas de edad posmenstrual. Desde mediados de los ochenta aumentó la prescripción de corticoides posnatales como prevención o tratamiento de la EPC, apoyada por la evidencia de beneficio en algunos resultados a corto plazo, como la retirada más temprana de la ventilación mecánica y la reducción de la EPC²⁻⁴. En la era posterior al tratamiento corticoideo posnatal, el resultado a largo plazo del desarrollo neurológico de los supervivientes con EPC fue peor que el del grupo de niños similar sin EPC^{5,6}. Por tanto, sería de esperar que una reducción de la EPC disminuyera la tasa de secuelas adversas a largo plazo. Sin embargo, los corticoides pueden ejercer efectos tóxicos directos sobre el cerebro en desarrollo, como la necrosis neuronal, la interferencia con la cicatrización y la inhibición del crecimiento cerebral^{7,8}. En la actualidad preocupan los posibles efectos adversos de los corticoides posnatales, ya que algunos ensayos clínicos aleatorizados controlados (EAC)⁹⁻¹¹ y metaanálisis de EAC^{2,12} han señalado que la parálisis cerebral ocurre con mayor frecuencia. Recientemente, la European Association of Perinatal Medicine publicó una

^aDivision of Paediatrics, Royal Women's Hospital, Melbourne. ^bDepartments of Obstetrics and Gynaecology, and Paediatrics. University of Melbourne. ^cDepartment of Child Health. Queen's University. Belfast. ^dDepartment of Pediatrics. Yale University School of Medicine. ^eDepartment of Pediatrics. McMaster University. Hamilton. Ontario. ^fDepartment of Pediatrics, Center for Clinical Research and Evidence-Based Medicine. The University of Texas Medical School at Houston. Houston. Texas.

Financiado parcialmente por la Project Grant n.º 108700 del National Health and Medical Research Council (NHMRC) de Australia, y el Contract N01-HD-6-3252 de los NICHD. Peter Davis fue becado en parte por una Practitioner Fellowship del NHMRC.

advertencia sobre los corticoides posnatales¹³, y la American Academy of Pediatrics y la Canadian Paediatric Society indicaron que no se recomienda el empleo rutinario posnatal de dexametasona sistémica (el corticoide prescrito con mayor frecuencia) para la prevención o el tratamiento de la EPC¹⁴.

En la actualidad los clínicos se enfrentan a un dilema ante un recién nacido que depende cada vez más del respirador: ¿deben instaurar corticoides para intentar reducir la dependencia del respirador y del oxígeno, y posiblemente mejorar el resultado a largo plazo, o evitar los corticoides porque pueden ser nocivos de forma independiente? La interpretación de los EAC sobre corticoides posnatales es difícil, dadas las diferencias de los riesgos basales de EPC, la cronología y la dosis de los corticoides en el protocolo, y la cantidad administrada en régimen abierto a los niños del grupo placebo (la tasa de "contaminación"). Los datos de seguimiento también difieren respecto a la edad de los niños, la tasa de seguimiento y la pericia del personal que realizó las evaluaciones. La muerte temprana y la parálisis cerebral en los supervivientes son resultados básicos que deben tenerse en cuenta al evaluar el efecto del tratamiento corticoideo.

El objetivo de este informe fue sintetizar los datos sobre la mortalidad y la parálisis cerebral de todos los EAC de corticoides sistémicos posnatales como tratamiento o prevención de la EPC en recién nacidos pretérmino, y comprobar la hipótesis por la que el grado de riesgo de EPC puede modificar el efecto de estos fármacos.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los EAC sobre corticoides posnatales, además de solicitar datos no publicados a los autores de todos los EAC conocidos²⁻⁴. La búsqueda en MEDLINE, actualizada a mayo de 2004, utilizó los términos "hormonas de la corteza suprarrenal", "dexametasona", "betametasona", "hidrocortisona", "esteroides o corticoides"; límites "ensayos aleatorizados controlados", "humano" y "todo lactante": nacimiento-23 meses. Se excluyeron los estudios sobre corticoides inhalados. Se incluyeron todos los EAC de tratamiento corticoideo posnatal frente a no tratamiento en la prevención o el tratamiento de la EPC en recién nacidos pretérmino que informaron sobre la mortalidad o el resultado a largo plazo de la parálisis cerebral. Cuando un EAC había publicado más de una vez los resultados a largo plazo, utilizamos los datos del informe con resultados descritos con la máxima edad de los sujetos del estudio. Buscamos datos sobre la tasa de EPC en el grupo control (formado por los niños con necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad posmenstrual), la tasa de contaminación (porcentaje del grupo control que finalmente recibió corticoides), la dosis de corticoides según el protocolo (en mg de equivalente dexametasona/kg), la edad de los recién nacidos al inicio de los corticoides (primera semana, precoz; después de la primera semana, tardío), la edad de los niños en el seguimiento (en meses), si fueron evaluados por expertos desconocedores de la asignación al grupo de tratamiento, y la tasa de seguimiento de los supervivientes (%). Ya se han publicado las descripciones de los participantes, las intervenciones, los resultados a corto plazo, el diseño del estudio y la evaluación de la validez de los estudios en los EAC²⁻⁴.

Los datos fueron analizados en RevMan 4.2.2, y las variables fueron la mortalidad antes del seguimiento, la parálisis cerebral y, para considerar los riesgos competitivos de muerte y morbilidad a largo plazo, la combinación de parálisis cerebral o muerte anterior. Las mediciones del efecto del tratamiento en los ensayos individuales consistieron en el riesgo relativo (RR) y la diferencia de riesgo (DR), y en los metaanálisis, el RR típico y la DR típica, todos ellos con sus intervalos de confianza (IC) del

95%. Se aceptó un modelo de efectos fijos para el metaanálisis, y se definió la heterogeneidad estadística significativa a partir de un valor de $p < 0,05$.

Además de examinar el efecto de los corticoides sobre la muerte y la PC en el conjunto de los ensayos, realizamos análisis de subgrupos basados en la edad posnatal al inicio de los corticoides (precoz, tardío) y en la tasa de contaminación (sin contaminación, contaminación > 0 a $< 35\%$, y contaminación $\geq 35\%$).

Examinamos la relación entre el efecto corticoideo sobre el resultado combinado, muerte o parálisis cerebral, y el riesgo de EPC (indicado por la tasa de EPC en el grupo control) mediante análisis de metarregresión ponderada en Stata (versión 7.0)¹⁵, para comprobar la hipótesis de que el efecto del tratamiento sobre la supervivencia sin parálisis cerebral fue menos favorable en los ensayos realizados sobre poblaciones de bajo riesgo de EPC, y más favorable en los realizados sobre poblaciones en alto riesgo de EPC. La metarregresión conjuga modelos con 2 componentes aditivos de la varianza: uno que representa la varianza en los estudios y el otro la varianza entre los estudios. La varianza en los estudios está relacionada con el tamaño de la muestra, y los estudios de mayor tamaño contribuyen más a los resultados globales. A continuación ajustamos respecto a otras importantes variables del diseño de estudio, como la cronología (precoz frente a tardío) y la dosis total ($\geq 3,0$, $< 3,0$ mg/kg) de corticoides, la tasa de contaminación (< 35 , $\geq 35\%$), la tasa de seguimiento (≥ 90 , $< 90\%$), la evaluación por expertos cegados (sí, no) y la edad al seguimiento (≥ 36 , < 36 meses). Se escogieron estos límites por ser cercanos a la mediana (dosis, tasa de contaminación y edad al seguimiento) o por representar aspectos deseables de los estudios de seguimiento (tasa de seguimiento y evaluación del resultado). Posteriormente repetimos los análisis de metarregresión para examinar la relación entre la tasa de EPC en el grupo control y el efecto corticoideo sobre la muerte y la parálisis cerebral por separado, sin ajustar respecto a las demás variables del estudio. El valor de $p < 0,005$ se consideró significativo en todos los análisis.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

Se revisaron 36 EAC de tratamiento corticoideo sistémico posnatal, que incluyeron a 4.269 recién nacidos y publicaron los datos de mortalidad. De ellos, 20 estudios sobre 2.064 recién nacidos evaluaron el efecto sobre la parálisis cerebral; se divulgaron los datos^{9-11,16-39} o los datos de seguimiento no publicados se obtuvieron a partir de una comunicación personal con los autores⁴⁰⁻⁴⁵. Los autores de 6 estudios de seguimiento publicados aclararon algunos detalles^{10,11,18,20,24,28,36}. En 3 estudios multicéntricos se dispuso de datos de seguimiento de los recién nacidos aleatorizados por sólo uno de los centros de estudio^{23,44,45}, por lo que hubo potencialmente 1.721 recién nacidos aleatorizados con datos de seguimiento. Entre los 1.721 recién nacidos aleatorizados hubo 433 fallecimientos antes del seguimiento y se examinaron 1.151 de 1.288 (89%) supervivientes, con 220 diagnósticos de parálisis cerebral. De los 20 estudios con datos de seguimiento se obtuvieron datos sobre la tasa de EPC en el grupo control en 14^{11,18,24,25,28,30,32,34,37,38,42-45}. En los 6 estudios sin datos sobre la EPC^{16,19,21,36,40,41}, los corticoides se iniciaron pasada la primera semana de vida en todos los estudios menos en uno¹⁶.

Las características clínicas de los estudios variaron en gran medida (tabla 1). El tratamiento comenzó en la primera semana en 9 estudios, y después de este período en 11. La mediana de la dosis acumulativa de esteroides (en mg de equivalente de dexametasona/kg) según el protocolo fue de 3,0 (rango intercuartil [RIC], 1,1-5,0),

TABLA 1. Descripción de los estudios que evalúan el efecto de los corticoides posnatales sobre la parálisis cerebral

Estudio (primer autor)	Edad posnatal al inicio del tratamiento (días)	Dosis de esteroides ^a (mg/kg)	Tasa de contaminación ^b (%)	EPC (control) a las 36 semanas	Edad al seguimiento (meses)	Tasa de seguimiento (%)	Evaluable por expertos ciegos
Baden ^{16,17}	1	1,0	NS	NS	12 ^c	93	Sí
Ariagno ⁴⁰	21	4,0	17,6	NS	12-36 ^c	96	NE
Cummings ¹⁸	13-15	8,0	0	72,7	15 o 48 ^c	100	Sí
Harkavy ⁴¹	30	5,0	25,0	NS	5-24 ^c	32	Sí
CDTG ^{19,20}	21	4,2	43,0	NS	36	94	No
Ohlsson ^{21,22}	21-35	5,6	46,2	NS	18	96	NE
Kari ^{23,24}	10	3,5	33,3	50,0	60	100	NE
Sanders ⁴²	< 1	1,0	14,3	23,8	Media 62	100	Sí
Brozanski ^{25,26}	7	1,5	NS	59,0	12 ^c	68	NE
Shinwell ^{27,11}	< 1	1,5	25,9	9,5	Media 53	83	Sí
Subedar ^{28,29}	4	4,5	41,7 ^d	61,9	30 ^c	95	Sí
Yeh ^{30,31}	1	6,2	11,4	28,5	98	92	Sí
Vencer	28	2,4	NS	NS	24 ^c	100	Sí
Kovacs ⁴³	7	1,5	60,0	46,7	Hasta 90	70	NE
Romagnoli ^{32,33}	3	2,4	52,0	68,0	34-42 ^c	100	Sí
Watterberg ⁴⁴	< 2	0,4	75,0 ^d	50,0 ^e	11 ^c	86 ^f	Sí
Romagnoli ^{34,35}	10	4,9	33,3	73,3	36-42 ^c	100	Sí
Kothadia ^{37,10}	15-25	7,8	0	73,8	12 y 60 ^c	98	Sí
Sinkin ⁴⁵	< 1	1,0	36,9	24,6 ^e	12 ^c	100 ^f	Sí
Stark ^{38,39}	1	0,9	51,4	45,0	18-22 ^c	87	Sí

El primer superíndice se refiere al informe del ensayo aleatorizado controlado original; el segundo al informe de seguimiento (si son distintos). EPC: enfermedad pulmonar crónica; CDTG: Collaborative Dexamethasone Trial Group; NE: no especificado.

^aDosis acumulativa en equivalente de dexametasona. ^bLa tasa de contaminación significa el porcentaje del grupo de control tratado abiertamente con esteroides. ^cEdad corregida respecto a la prematuridad. ^dNo indicado en el estudio original en los controles aleatorizados, datos del informe de seguimiento. ^eTasa de EPC en todo el estudio multicéntrico (datos de seguimiento de un solo centro). ^fTasa de seguimiento en un centro del estudio multicéntrico.

la mediana de la tasa de contaminación (disponible sólo en 17 estudios) fue del 33% (RIC, 16-49), y la mediana de la tasa de EPC en el grupo de control a las 36 semanas de edad posmenstrual en los 14 estudios que publicaron este resultado fue de 36 meses (RIC, 19-58), la tasa de seguimiento fue, al menos, del 90% en el 70% (n = 14) de los estudios, y determinados expertos desconocedores de la asignación a tratamiento evaluaron a los niños en el 70% (n = 14) de los estudios.

En la tabla 2 se muestra el número de recién nacidos aleatorizados, los que fallecieron, los supervivientes evaluados y los supervivientes con parálisis cerebral. La mayoría de los estudios tuvo un pequeño tamaño de muestra (mediana 43), y sólo 5 estudios con datos de seguimiento a largo plazo aleatorizaron a más de 100 recién nacidos.

Efecto sobre la muerte y la parálisis cerebral: todos los ensayos, subgrupos de tratamiento precoz y tratamiento tardío

No hubo efecto significativo del tratamiento corticoideo sobre la muerte antes del último seguimiento en ninguno de los estudios ni en los metaanálisis, tanto los basados en todos los ensayos como en los subgrupos de ensayos de tratamiento precoz o tardío (tabla 3).

No hubo evidencia de beneficio del tratamiento corticoideo sobre la incidencia de parálisis cerebral (tabla 3). Antes bien, se encontró una tasa significativamente mayor de parálisis cerebral en los niños que habían sido asignados aleatoriamente a tratamiento corticoideo en 2 ensayos individuales^{10,11}, en el metaanálisis de todos los ensayos (donde el aumento típico del riesgo absoluto fue del 5%; IC del 95%, 2-8) y en el subgrupo de ensayos de tratamiento precoz. Respecto al resultado combinado, muerte antes del seguimiento o parálisis cerebral, los metaanálisis no encontraron ningún beneficio significativo del tratamiento corticoideo posnatal. Un

ensayo¹¹ mostró un aumento significativo del resultado combinado de muerte o parálisis cerebral en el grupo de corticoides. En la combinación de todos los estudios y en el subgrupo de tratamiento precoz se observó un aumento no significativo del resultado combinado de muerte o parálisis cerebral asociado con el tratamiento corticoideo. Respecto a la parálisis cerebral entre los supervivientes explorados, un ensayo¹¹ observó un significativo aumento de la parálisis cerebral en el grupo de corticoides. El tratamiento corticoideo se asoció a un significativo aumento de la parálisis cerebral en los supervivientes examinados en el metaanálisis de todos los ensayos y en el subgrupo de tratamiento precoz.

Subgrupos por tasa de contaminación

No hubo contaminación en 2 estudios^{10,18}, que aleatorizaron a 154 recién nacidos. La combinación de los resultados de estos 2 estudios mostró una significativa reducción de la mortalidad (DR típica, -0,17; IC del 95%, -0,30 a -0,03; p = 0,02), un aumento significativo de la parálisis cerebral entre todos los aleatorizados (DR típica, 0,12; IC del 95%, 0,01-0,23; p = 0,04) y la ausencia de efecto significativo sobre el resultado combinado de muerte o parálisis cerebral (DR típica, -0,05, IC del 95%, -0,20 a 0,10; p = 0,55).

En el análisis de subgrupo restringido a los estudios con tasa de contaminación entre > 0 y < 35% (7 estudios, 658 recién nacidos) no hubo efecto significativo sobre la mortalidad (DR típica, -0,01; IC del 95%, -0,08 a 0,06; p = 0,75), un aumento significativo de la parálisis cerebral entre los aleatorizados (DR típica, 0,09; IC del 95%, 0,04-0,14; p < 0,001) y un aumento significativo del resultado combinado de muerte o parálisis cerebral (DR típica, 0,08; IC del 95%, 0,01-0,16; p = 0,03).

En el análisis de subgrupo restringido a los estudios con una tasa de contaminación ≥ 53% (8 estudios, 767

TABLA 2. Frecuencia de muerte, evaluación de seguimiento y parálisis cerebral en los individuos del estudio

Estudio (primer autor)	Aleatorizados (n)		Muerte antes del seguimiento (n)		Supervivientes evaluados (n)		Parálisis cerebral (n)	
	CS	Controles	CS	Controles	CS	Controles	CS	Controles
Tratamiento de inicio precoz (primera semana de vida)								
Baden ^{16,17}	22	22	8	9	13	12	2	1
Sanders ⁴²	19	21	2	7	17	14	3	1
Shinwell ^{27,11}	132	116	31	27	79	80	38 ^a	12 ^a
Subhedar ^{28,29}	21	21	11	9	10	11	0	2
Yeh ^{30,31}	132	130	53	50	72	74	17	9
Romagnoli ^{32,33}	25	25	2	3	23	22	2	3
Watterberg ⁴⁴	13 ^b (20)	13 ^b (20)	3	2	10	8	1	2
Sinkin ⁴⁵	32 ^b (189)	27 ^b (195)	11	7	21	20	4	1
Stark ^{38,39}	111	109	26	30	76	67	11	12
Tratamiento de inicio tardío (después de la primera semana de vida)								
Ariagno ⁴⁰	17	17	5	5	11	12	1	3
Cummings ¹⁸	25	11	7	6	18	5	5	2
Karkavy ⁴¹	9	12	1	2	3	3	1	2
CDTG ^{19,20}	143	142	33	29	100	109	20	18
Kari ^{23,24}	11 ^b (17)	12 ^b (24)	1	2	10	10	3	2
Ohlsson ^{21,22}	12	13	1	0	11	13	1	3
Brozanski ^{25,26}	39	39	4	9	25	19	5	4
Vincer ³⁶	11	9	2	1	9	8	4	2
Kovacs ⁴³	30	30	8	5	15	18	1	1
Romagnoli ^{34,35}	15	15	0	0	15	15	2	3
Kothadia ^{37,10}	57	61	7	16	48	45	12 ^a	4 ^a

El primer superíndice se refiere al informe del ensayo aleatorizado controlado original; el segundo al informe de seguimiento (si son distintos). CS: corticoides. ^aIndica los estudios con diferencias estadísticamente significativas en las tasas de los grupos de esteroides y control respecto a esta variable (véase texto). ^bIndica el número aleatorizado en el centro del estudio multicéntrico que notificó los datos de seguimiento, la cifra entre paréntesis indica el total de aleatorizados en todo el estudio.

TABLA 3. Efectos sobre la muerte y la parálisis cerebral: resultados del metaanálisis

	N.º de estudios (n/N)	Esteroides (n/N)	Controles (IC del 95%)	Riesgo relativo ^a de riesgo ^b (IC del 95%)	Diferencia
Muerte antes del seguimiento entre todos los aleatorizados en ensayos que evaluaron la parálisis cerebral					
Todos los ensayos	20	24,7% (216/876)	25,9% (219/845)	0,94 (0,80-1,10)	-0,02 (-0,06 a 0,02)
Tratamiento temprano	9	29,0% (147/507)	29,8% (144/484)	0,98 (0,81-1,18)	-0,01 (-0,06 a 0,05)
Tratamiento tardío	11	18,7% (69/369)	20,8% (75/361)	0,87 (0,65-1,16)	-0,03 (-0,09 a 0,03)
Parálisis cerebral entre todos los aleatorizados					
Todos los ensayos	20	15,2% (133/876)	10,3% (87/845)	1,45 (1,13-1,87)	0,05 (0,02-0,08)
Tratamiento temprano	9	15,4% (78/507)	8,9% (43/484)	1,70 (1,20-2,42)	0,06 (0,02-0,10) ^c
Tratamiento tardío	11	14,9% (55/369)	12,2% (44/361)	1,20 (0,83-1,74)	0,02 (-0,02 a 0,07)
Muerte o parálisis cerebral entre todos los aleatorizados					
Todos los ensayos	20	39,8% (349/876)	36,2% (306/845)	1,09 (0,96-1,22)	0,03 (-0,01 a 0,08)
Tratamiento temprano	9	44,4% (225/507)	38,6% (187/484)	1,15 (0,99-1,33)	0,06 (0,00-0,12)
Tratamiento tardío	11	33,6% (124/369)	33,0% (119/361)	0,99 (0,81-1,21)	0,00 (-0,07 a 0,06)
Parálisis cerebral entre los supervivientes evaluados					
Todos los ensayos	20	22,7% (133/586)	15,4% (87/565)	1,46 (1,14-1,86)	0,07 (0,03-0,12) ^d
Tratamiento temprano	9	24,3% (78/321)	14,0% (43/308)	1,75 (1,25-2,44)	0,11 (0,05-0,17) ^e
Tratamiento tardío	11	20,8% (55/265)	17,1% (44/257)	1,16 (0,81-1,66)	0,03 (-0,04 a 0,09)

IC: intervalo de confianza.

^aRiesgo relativo típico: los valores < 1 favorecen al grupo esteroide, los > 1 a los controles. ^bDiferencia de riesgo típica: los valores negativos favorecen al grupo esteroides, los positivos a los controles. Cuando el IC del 95% excluye el 1 en el riesgo relativo, o el 0 en la diferencia de riesgo, p < 0,05.

Heterogeneidad estadísticamente significativa o efecto de tratamiento con modelo de efectos fijos: ^cp = 0,03; ^dp = 0,01; ^ep = 0,001.

recién nacidos) no hubo efecto significativo sobre la mortalidad (DR típica, 0,02; IC del 95%, -0,04 a 0,08; p = 0,50), la parálisis cerebral entre todos los aleatorizados (DR típica, -0,01; IC del 95%, -0,05 a 0,04; p = 0,76) ni el resultado combinado de muerte o parálisis cerebral (DR típica, 0,01; IC del 95%, -0,05 a 0,08; p = 0,69).

Análisis de metarregresión: relación del efecto del tratamiento para controlar el riesgo de EPC

Hubo 14 estudios que publicaron la tasa de EPC a las 36 semanas de edad posmenstrual en el grupo control,

que osciló entre el 9,5 y el 73,8% (tabla 1). El metaanálisis de estos 14 estudios no encontró un efecto significativo sobre la tasa combinada de muerte o parálisis cerebral entre los niños asignados aleatoriamente (DR típica, 0,04; IC del 95%, -0,02 a 0,09). Sin embargo, en el grupo control de estos estudios hubo una significativa relación negativa entre la DR de muerte o parálisis cerebral y la tasa de EPC (fig. 1): por cada 10% de aumento de la tasa de EPC en el grupo control, la tasa de DR de muerte o parálisis cerebral disminuyó en un 3,8% (IC del 95%, 1,4-6,2; p = 0,002). La recta de regresión incluyó el 0 (ausencia de efecto sobre la muerte o la pará-

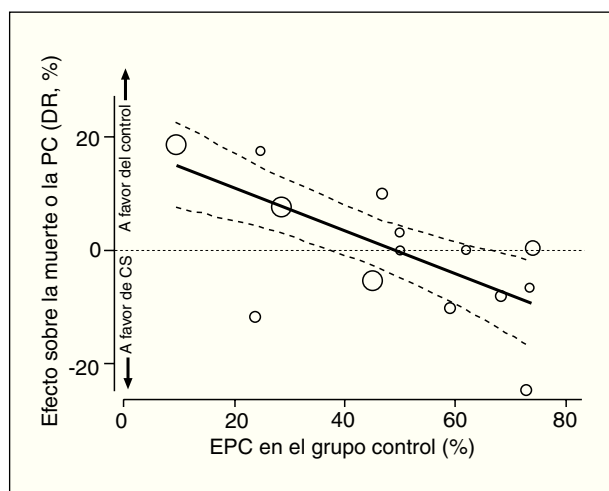


Fig. 1. Diferencia de riesgo (DR, %) de muerte o parálisis cerebral (PC) entre todos los participantes, frente a tasa de enfermedad pulmonar crónica (EPC, %) en el grupo control. Cada estudio está representado por un círculo de área proporcional al peso de ese estudio. Las tasas de EPC en los controles se recogen en la tabla 1 (columna 5). Se muestra la recta de regresión y su intervalo de confianza del 95%. Ecuación de regresión: $Y = 18,7 - 0,38X$; $p = 0,002$. CS: corticoides.

lisis cerebral) a una tasa de EPC cercana al 50%. A tasas de EPC en los controles inferiores a aproximadamente el 35%, el límite inferior del IC del 95% de la recta de regresión fue > 0 , lo que indica un aumento significativo de la tasa de muerte o de parálisis cerebral con el tratamiento corticoideo. A tasas de EPC en los controles superiores a aproximadamente el 65%, el límite superior del IC del 95% de la recta de regresión fue < 0 , lo que indica un significativo beneficio terapéutico para este resultado.

Ninguno de los posibles factores de confusión (momento de inicio del tratamiento, dosis, contaminación, tasa de seguimiento, edad al seguimiento, evaluación por parte de expertos) modificó significativamente, de forma individual o combinada, la relación entre el efecto corticoideo sobre la muerte o la parálisis cerebral y el riesgo de EPC en los controles. En la metarregresión ponderada ajustada basada en 13 estudios con los datos requeridos, y tras el ajuste simultáneo de cada una de las posibles variables de confusión, persistió una relación estadísticamente significativa entre el efecto del tratamiento corticoideo sobre la tasa de muerte o parálisis cerebral y la tasa de EPC en los controles. Además, en la metarregresión ajustada aumentó el tamaño absoluto del coeficiente de regresión, aunque los IC fueron más amplios: por cada 10% de aumento de la tasa de EPC en el grupo control, la DR de muerte o parálisis cerebral disminuyó en un 9,1% (IC del 95%, 1,0-17,2; $p = 0,028$).

La metarregresión de la DR de muerte aislada frente a la tasa de EPC en el grupo control mostró una relación negativa no significativa ($Y = 3,7 - 0,17X$; $p = 0,11$). Por cada 10% de aumento de la tasa de EPC en el grupo control, la DR de muerte disminuyó en un 1,7% (IC del 95%, -0,4 a 3,9). La metarregresión de la DR de pará-

sis cerebral aislada frente a la tasa de EPC en el grupo control mostró una relación negativa significativa ($Y = 14,1 - 0,23X$; $p = 0,023$). Por cada 10% de aumento de la tasa de EPC en el grupo control, la DR de parálisis cerebral disminuyó en un 2,3% (IC del 95%, 0,3-4,3).

DISCUSIÓN

El tratamiento corticoideo se introdujo inicialmente en los recién nacidos con dependencia crónica del respirador con la esperanza de salvar vidas y, posiblemente, de mejorar a largo plazo el resultado del desarrollo neurológico si se pudiera reducir la gravedad y la duración de la EPC. En cuanto se publicaron los primeros informes de beneficios a corto plazo se produjo una creciente tendencia a iniciar el tratamiento corticoideo en los niños menos gravemente enfermos, y más temprano en su estancia en la unidad neonatal. Esta tendencia se vio considerablemente atemperada por los informes de un aumento de la parálisis cerebral entre los supervivientes. Sin embargo, es posible que en la actualidad no se ofrezcan corticoides a algunos niños que podrían beneficiarse de ellos. Puede haber un punto, definido por las posibilidades de desarrollar una EPC, por debajo del cual los riesgos del tratamiento corticoideo sobre el resultado a largo plazo superan a los beneficios, y por encima del cual los beneficios superan a los riesgos.

Los 20 estudios incluidos en esta revisión fueron ensayos aleatorizados. Aunque todos informaron de los efectos sobre algunos resultados a largo plazo, ninguno fue diseñado principalmente para evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento. Intentamos obtener un conjunto de datos lo más completo posible comunicándonos con los investigadores y solicitando todos los datos no publicados sobre los resultados a largo plazo. En los estudios incluidos, la mayoría de los niños se evaluó en la infancia, antes de que el diagnóstico de parálisis cerebral pueda ser seguro⁴⁶, no siempre por parte de expertos desconocedores del grupo de tratamiento, no siempre utilizando criterios explícitos y reproducibles para el diagnóstico de parálisis cerebral, y a veces con pérdidas de seguimiento posiblemente significativas ($> 10\%$).

La administración posnatal de corticoides a recién nacidos pretérmino con enfermedad pulmonar ha mostrado beneficios a corto plazo, como reducciones de la dependencia del respirador y del oxígeno, y una disminución de la incidencia de EPC²⁻⁴. Sería de esperar que estos beneficios a corto plazo desembocaran en una reducción de los resultados adversos del desarrollo neurológico asociados con la EPC en los recién nacidos pretérmino. Sin embargo, no encontramos en el conjunto de los ensayos un beneficio del tratamiento corticoideo posnatal sobre la tasa de parálisis cerebral, se tuviera o no en cuenta el riesgo competitivo de muerte antes del seguimiento. En realidad, la dirección de los efectos fue, por lo general, hacia el daño y alcanzó la significación estadística en la parálisis cerebral entre todos los ensayos aleatorizados y entre los supervivientes examinados.

Los análisis de subgrupo basados en las tasas de contaminación de los grupos control en los distintos ensayos apoyan la interpretación de una relación causal, en conjunto, entre el tratamiento corticoideo posnatal y la parálisis cerebral, ya que esta relación fue más potente en los ensayos con ausencia o menor contaminación, y

más débil o inexistente en los ensayos con grandes tasas de contaminación. Los ensayos con contaminación ausente o escasa mostraron una tendencia a la reducción de la mortalidad con el tratamiento corticoideo. Este patrón indica que, en conjunto, el tratamiento corticoideo posnatal, aunque puede reducir la mortalidad, provoca parálisis cerebral en los supervivientes.

El tratamiento corticoideo se asoció con un aumento significativo de la parálisis cerebral en el subgrupo de tratamiento precoz, pero no en el de tratamiento tardío; sin embargo, incluso en el subgrupo de tratamiento tardío no hubo tendencia al beneficio. Como los recién nacidos pretérmino son más inestables en los primeros días, con propensión a presentar episodios como la hemorragia cerebral, es posible que los efectos adversos de los corticoides puedan estar exacerbados en ese período, y que los notables efectos adversos observados en el subgrupo de tratamiento precoz podrían atribuirse a la edad posnatal por sí misma.

Sin embargo, el resultado de la metarregresión, mostrado en la figura 1, sugiere una explicación alternativa de los efectos adversos observados en los ensayos de tratamiento precoz. Los corticoides posnatales, a las dosis utilizadas, no sólo pueden ejercer efectos tóxicos directos sobre el cerebro en desarrollo^{7,8} sino también un efecto indirecto sobre el cerebro al mejorar la función pulmonar. Los ensayos de tratamiento precoz incluyeron a niños generalmente con un riesgo menor de EPC. Así, los niños tratados precozmente podrían haber experimentado un daño neto porque tenían menos que ganar respecto al beneficio indirecto, pero todos estuvieron expuestos a los efectos nocivos directos del tratamiento corticoideo. La significativa asociación negativa entre el efecto del tratamiento sobre la muerte o la parálisis cerebral y el riesgo de EPC apoya esta interpretación. Ninguna de las posibles variables de confusión mostró una relación significativa con el efecto corticoideo sobre el resultado combinado de muerte o parálisis cerebral. Además, el ajuste de estas variables, incluido el momento de inicio del tratamiento, no eliminó la relación negativa, estadísticamente significativa, entre el riesgo de EPC en los controles y el efecto sobre la tasa de muerte o parálisis cerebral.

Reconocemos que nuestro análisis de metarregresión tiene limitaciones para explorar la modificación del efecto debida al riesgo de EPC. En primer lugar, el análisis se limitó a un subgrupo de estudios (14 de 20) en los que se informó de la tasa de EPC en los controles. En segundo lugar, al tomar la tasa de EPC en los controles como medida del riesgo, hemos utilizado datos no disponibles a la inclusión en el ensayo. La futura aplicación de estos resultados para identificar a los candidatos idóneos al tratamiento corticoideo necesitará de una predicción exacta de la EPC en las poblaciones en riesgo. En tercer lugar, no tuvimos acceso a los datos individuales de los pacientes, lo que permitiría unos análisis más sensibles de las relaciones entre los factores de riesgo conocidos en la situación inicial, el desarrollo posterior de EPC y el efecto corticoideo sobre la muerte o la parálisis cerebral. En cuarto lugar, la lista de las posibles variables de confusión que examinamos estuvo limitada por los datos disponibles, y no incluye otros posibles factores de confusión, como las distintas estrategias de ventilación mecánica utilizadas en los estudios.

La principal atención de nuestro estudio se centró en la parálisis cerebral porque ha sido el resultado más controvertido. También tuvimos en cuenta el resultado competitivo de muerte. Los datos acerca de los efectos de los esteroides sobre otros resultados neurológicos también son importantes, pero son mucho más limitados y se estudian en las revisiones Cochrane ya realizadas²⁻⁴. El número de estudios que informó tanto de los efectos de los corticoides sobre resultados neurológicos distintos a la parálisis cerebral como de la tasa de EPC en el grupo control fue demasiado pequeño para permitirnos examinar estas asociaciones en los análisis de metarregresión.

La futura investigación deberá dirigirse a tratar de prevenir la EPC y, por tanto, la necesidad de corticoides, a una predicción temprana más exacta de la EPC⁴⁷ que permita reservar los corticoides posnatales a los pacientes que tengan más probabilidades de experimentar beneficio a largo plazo, y a la determinación de la mínima dosis de corticoides eficaz para reducir la dependencia del respirador y del oxígeno, así como la incidencia y la gravedad de la EPC, sin causar daño a largo plazo. Los análisis aquí presentados apoyan los futuros ensayos aleatorizados de corticoides posnatales, específicamente en los recién nacidos pretérmino con una predicción exacta de alto riesgo de EPC, cuyas variables primarias son los efectos sobre el desarrollo neurológico y la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young TE, Kruyer LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. The North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999;104(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/2/e17
2. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001146.
3. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001144.
4. Halliday HL, Ehrenkrantz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001145.
5. Teberg AJ, Pena I, Finello K, Aguilar T, Hodgman JE. Prediction of neurodevelopmental outcome in infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Med Sci*. 1991;30:369-74.
6. Skidmore MD, Rivers A, Hack M. Increase risk of cerebral palsy among very low-birthweight infants with chronic lung disease. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:325-32.
7. Teusch HW Jr. Glucocorticoid prophylaxis for respiratory distress syndrome: a review of potential toxicity. *J Pediatr*. 1975;87:617-23.
8. Weichsel ME Jr. The therapeutic use of glucocorticoid hormones in the perinatal period: potential neurological hazards. *Ann Neurol*. 1977;2:364-6.
9. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow up study. *Pediatrics*. 1998;101(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7.
10. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator depen-

- dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics*. 1999; 104:152-21.
11. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increase incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83:177F-81F.
 12. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1.
 13. Halliday HL. Guidelines on neonatal steroids. *Prenat Neonat Med*. 2001;6:371-3.
 14. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung diseases in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109:330-8.
 15. Intercooled Stata 7.0 for Windows. College Station, TX: Stata Corp. 2000.
 16. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW Jr, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972;50:526-34.
 17. Fitzhardings PM, Eisen A, Lejtenyi C, Metrakos K, Ramsay M. Sequelae of early steroid administration to the newborn infant. *Pediatrics*. 1974;53:877-83.
 18. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1989;320:1505-10.
 19. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1991;88:421-7.
 20. Jones R, Wincott E, Elbourne D, Grant A. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: a 3-year follow-up. *Pediatrics*. 1995;96:897-906.
 21. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low-birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 1992;81:751-6.
 22. Ohlsson A. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low-birthweight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. Master's thesis. Hamilton, Ontario: McMaster University; 1990.
 23. Kari MA, Heinonen K, Ikonen RS, Koivisto M, Raivio KO. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 1993;68:566-9.
 24. Mieskonen S, Eronen M, Malmberg LP, Turpeinen M, Kari MA, Hallman M. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr*. 2003;92:896-904.
 25. Brozanski BS, Jones JG, Gilmour GH, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr*. 1995;126:769-76.
 26. Hofkosh D, Brozanski BS, Edwards MD, Williams LA, Jones JG, Cheng KP. One year outcome of infants treated with pulse dexamethasone for prevention of BPD. *Pediatr Res*. 1995;37:259A.
 27. Shinwell ES, Karplus M, Zmora E, et al. Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74:33F-7F.
 28. Subhedar NV, Ryan SW, Shaw NJ. Open randomised controlled trial of inhaled nitric oxide and early dexamethasone in high risk preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:185F-90F.
 29. Subhedar NV, Bennett AJ, Wardle SP, Shaw NJ. More trials on early treatment with corticosteroids are needed. *BMJ*. 2000;320:941.
 30. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 1997;100(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/4/e3
 31. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. J Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350:1304-13
 32. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med*. 1999;25:717-21.
 33. Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. Controlled trial of early dexamethasone treatment for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3-year follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(6). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e85
 34. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, Maggio L, Papacci P, Tortorolo G. Effect on growth of two different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease. A randomized trial. *Pharmacology*. 1999;59:266-74.
 35. Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. A three year follow up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:55F-8F.
 36. Vincer M, Allen AC. Double blind randomized controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants (VLBW < 1500 grams) who ventilator dependent at 4 weeks of age (sic). *Pediatr Res*. 1998;43:201A.
 37. Kothadia JM, O'Shea TM, Roberts D, Auringer ST, Weaver RG 3rd, Dillard RG. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104:22-7.
 38. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2001;344:95-101.
 39. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Neurodevelopmental outcome and growth at 18-22 months in infants treated with early dexamethasone. *Pediatr Res*. 2001;49:388A.
 40. Ariagno RL, Sweeney TJ, Baldwin RB, Inguillo D, Martin D. Dexamethasone effects on lung function and risks in 3 week old ventilatory dependent preterm infants. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:125A.
 41. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr*. 1989;115:979-83.
 42. Sanders RJ, Cox C, Pheleps DL, Sinkin RA. Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res*. 1994;36:122-8.
 43. Kovacs L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr*. 1998;87:792-8.
 44. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1258-63.
 45. Sinkin RA, Dweck HS, Horgan MJ, et al. Early dexamethasone-attempting to prevent chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000;105:542-8.
 46. Stanley FJ. Using cerebral palsy data in the evaluation of neonatal intensive care: a warning. *Dev Med Child Neurol*. 1982;24:93-4.
 47. Yoder BA, Anwar MU, Clark RH. Early prediction of neonatal chronic lung disease: a comparison of three scoring methods. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:388-94.