



## Artículo Valorado Críticamente

### Ausencia de evidencia sobre el uso de corticoides prenatales en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita

Vicente Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Castellón (España). Correo electrónico: [ibanez\\_vic@hotmail.com](mailto:ibanez_vic@hotmail.com)  
Roberto Casanova Gianuzzi. Pediatra. Centro Médico Galeno Recoleta (Chile). Correo electrónico: [rcasanova@medscape.com](mailto:rcasanova@medscape.com)

Términos clave en inglés: randomized controlled trial; congenital diaphragmatic hernia

Términos clave en español: ensayo clínico aleatorizado; hernia diafragmática congénita

Fecha de recepción: 20 de julio de 2006  
Fecha de aceptación: 4 de agosto de 2006

Fecha de publicación: 1 de Septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 55      doi: [vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.16.htm](https://doi.org/10.1186/1697-5283-2-55)

#### Cómo citar este artículo

Ibáñez V, Casanova R. Ausencia de evidencia sobre el uso de corticoides prenatales en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita. Evid Pediatr. 2006; 2: 55

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.16.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.16.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## Ausencia de evidencia sobre el uso de corticoides prenatales en el tratamiento de la hernia diafragmática congénita

Vicente Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Castellón (España).

Correo electrónico: [ibanez\\_vic@hotmail.com](mailto:ibanez_vic@hotmail.com)

Roberto Casanova Gianuzzi. Pediatra. Centro Médico Galeno Recoleta (Chile).

Correo electrónico: [rcasanova@medscape.com](mailto:rcasanova@medscape.com)

**Referencia bibliográfica:** Lally KP, Bagolan P, Hosie S, Lally PA, Stewart M, Cotten CM, et al. Corticosteroids fo fetuses with congenital diaphragmatic hernia: can we show benefit?. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 668-74

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar si la administración prenatal de corticoides después de las 34 semanas de gestación reduce la mortalidad en pacientes con hernia diafragmática congénita (HDC).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico; estudio de cohortes.

**Emplazamiento:** siete hospitales terciarios pertenecientes al Grupo de Estudio de Hernia Diafragmática Congénita localizados en Estados Unidos (cuatro centros), Europa (dos centros) y Australia (un centro) para el ECA. Para el estudio de cohortes se recurrió a la base de datos del registro de HDC, creado a partir de la colaboración de 57 hospitales terciarios que tratan este tipo de patología.

**Población de estudio:** para el ECA se incluyeron madres portadoras de fetos con HDC diagnosticada antes de las 34 semanas de gestación. Se identificaron 52 candidatas durante los cuatro años del estudio. Cinco quedaron excluidas (dos por ausencia de aprobación por parte del centro, una diagnosticada antes de las 34 semanas, una por gemelaridad y una por sospecha de infección) y 13 no dieron el consentimiento. Finalmente, 34 se incluyeron en el estudio. Hubo dos pérdidas (una en cada rama): una retirada por sospecha de infección y una retirada voluntaria.

Para el estudio de cohortes se seleccionaron los registros de los pacientes mayores de 34 semanas de gestación nacidos entre octubre de 2000 (fecha a partir de la cual se dispuso de información sobre el uso de esteroides prenatales) y marzo de 2005. De 1.093 pacientes incluidos en el registro fueron evaluables 390, de los que 56 recibieron esteroides.

**Intervención:** se administró corticoides o placebo según la siguiente pauta: a las 34 semanas, 12,5 mg de betametasona cada 24 horas (dos dosis) y luego, una vez a la semana en las semanas 35 y 36. La asignación a ambos grupos se realizó mediante una central de aleatorización. Quince casos fueron asignados a la rama de placebo y 17 a la de corticoides. El ensayo fue suspendido por el comité de monitorización al considerar que, dado el número de centros participantes, no se alcanzaría un tamaño muestral adecuado.

**Medición de resultados:** resultado principal: supervivencia. Resultados secundarios: días con ventilación asistida, necesidad de oxígeno a los 30 días de vida y días de estancia hospitalaria.

**Resultados principales:** los resultados del ECA fueron (grupo intervención frente a placebo): supervivencia: 10/17 frente a 10/15 ( $p = 0,65$ ); duración media de la ventilación mecánica: 39 frente a 21 días ( $p = 0,29$ ); duración media de la estancia hospitalaria: 73 frente a 56 días ( $p = 0,29$ ); necesidad de oxígeno a los 30 días de vida: 8/10 frente a 3/10 ( $p = 0,02$ ). El número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento desfavorable (NNT) para la variable principal (supervivencia), calculado a partir de los datos del estudio, fue de 13 (IC 95%: 3 a -4).

En el análisis de la base de datos del registro de HDC se obtuvieron los siguientes resultados (esteroides frente a no esteroides): supervivencia: 39/56 frente a 213/334 ( $p = 0,4$ ); duración media de la ventilación mecánica: 24 frente a 20 días ( $p = 0,92$ ); duración media de la estancia hospitalaria: 70 frente a 46 días ( $p = 0,29$ ); necesidad de oxígeno a los 30 días de vida: 16/39 frente a 72/204 ( $p = 0,5$ ).

**Conclusión:** ni los resultados del ECA ni el análisis de los datos procedentes del registro de HDC mostraron diferencias en la supervivencia en función de la administración prenatal de corticoides.

**Conflicto de intereses:** no declarado.

**Fuente de financiación:** financiado en parte a través de dos becas del NIH.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la HDC sigue presentando actualmente una elevada mortalidad. La utilización de nuevas y agresivas terapias, como la ECMO, no ha tenido el impacto deseado en la supervivencia mientras que sí se ha reflejado en los costes de tratamiento<sup>1</sup>. El efecto beneficioso de los corticoides prenatales en modelos experimentales de HDC<sup>2</sup>, así como la comunicación de buenos resultados en la clínica en tres casos de mal pronóstico tratados con betametasona<sup>3</sup>, justifican ampliamente cualquier estudio que intente esclarecer una nueva alternativa terapéutica en esta patología.

**Validez o rigor científico:** resulta especialmente llamativo que, en un ECA aparentemente bien diseñado como éste, los autores no realizaran una estimación del tamaño muestral antes de su inicio, siendo éste el motivo por el que se suspendió el estudio. Como es sabido, los problemas terapéuticos se plantean en aquellos casos de

mal pronóstico (baja ratio pulmón-cabeza y diagnóstico antes de las 24 semanas) y en función de estos casos debería calcularse el tamaño muestral, como así hicieron los autores a posteriori a partir de los datos del registro (45% de los diagnósticos prenatales son de hernias de mal pronóstico, con una supervivencia del 57%). Considerando  $\alpha = 0,05$  y  $\beta = 20\%$ , para un aumento en la supervivencia del 10% se necesitarían 390 pacientes de alto riesgo en cada rama, esto es, 866 casos si incluimos los casos de buen pronóstico, pero se hubiera podido hacer una estimación aproximada a partir de los datos disponibles en la literatura. Otra cuestión que se plantea es por qué de los 57 centros pertenecientes al grupo de estudio sobre HDC, sólo siete participaron en este ECA, aunque resulta improbable que de haber participado todos alcanzaran el tamaño muestral requerido.

En cuanto al análisis de la base de datos del registro sobre HDC, su valor es escaso puesto que la indicación de administrar o no corticoides prenatales no se encuentra sistematizada para todos los centros. Posiblemente el motivo por el que se administraron los corticoides en los distintos centros estuvo relacionado con la amenaza de prematuridad o el retraso de crecimiento intrauterino más que con la presencia de HDC, ya que la edad gestacional y el peso al nacimiento fue significativamente inferior en los pacientes tratados con corticoides.

**Relevancia clínica:** el escaso número de pacientes reclutados impide extraer conclusiones. La única variable de resultado en la que se encontraron diferencias estadísticamente significativas fue el uso de oxígeno a los 30 días, una variable secundaria, en la que el grupo tratado con placebo resultó beneficiado.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el presente estudio no permite extraer conclusiones válidas. En el caso del ECA por el pequeño tamaño muestral empleado, y en el caso del estudio de cohortes porque no se establece cuál fue el criterio para la administración del corticoide. Los autores plantean el estudio basándose en datos procedentes de la experimentación animal y la experiencia clínica, con tres casos de mal pronóstico que fueron tratados con corticoides desde la semana 24-26. Dado que un potencial problema acerca del uso continuado de corticoides es la reducción del peso al nacimiento y la disminución del perímetro cefálico<sup>4</sup>, es deseable disponer de una mayor evidencia antes de recomendar su uso en el manejo de la HDC; y dado el tamaño muestral requerido, habrá que optar por otras aproximaciones metodológicas en el planteamiento de estos estudios, como ya se ha hecho ante ciertos procesos oncológicos poco frecuentes, estudiados mediante métodos bayesianos<sup>5</sup>.

#### Bibliografía:

1.-NcNally H, Bennet CC, Elbourne D, Field DJ, UK Collaborative ECMO Group. United Kingdom collaborative randomized trial

of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: follow-up to age 7 years. *Pediatrics*. 2006; 117: e845-54

2.-Suen HC, Bloch KD, Donahoe PK. Antenatal glucocorticoid corrects pulmonary immaturity in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *Pediatr Res*. 1994; 35: 523-9

3.-Ford WDA, Kirby CP, Wilkinson CS, Furness ME, Slater AJ. Antenatal betamethasone and favourable outcomes in fetuses with 'poor prognosis' diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2002; 18: 244-6

4.-French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180: 114-21

5.-Tan SB, Dear KBG, Bruzzi P, Machin D. Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. *BMJ*. 2003; 327: 47-9