

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Corticoides antenatales, ¿son tan buenos como parece?

Ortega Páez E¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Pediatra. UGC Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Pediatra. Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia. Sevilla. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en español: corticoides; desarrollo infantil; estudios de cohortes; discapacidades del desarrollo.

Palabras clave en inglés: adrenal cortex hormones; child development; cohort studies; developmental disabilities.

Fecha de recepción: 23 de marzo de 2021 • **Fecha de aceptación:** 12 de abril de 2021

Fecha de publicación del artículo: 28 de abril de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:20.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Ruiz-Canela Cáceres J. Corticoides antenatales, ¿son tan buenos como parece? Evid Pediatr. 2021;17:20.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:20>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Corticoides antenatales, ¿son tan buenos como parece?

Ortega Páez E¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Pediatra. UGC Maracena. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Pediatra. Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia. Sevilla. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. JAMA. 2020;323:1924-33.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en este estudio de cohorte basado en la población, la exposición al tratamiento con corticoides prenatales maternos se asoció significativamente con trastornos mentales y conductuales en niños. Estos hallazgos pueden ayudar a informar las decisiones sobre el tratamiento con corticoides prenatales maternos.

Comentario de los autores de la revisión: el tratamiento antenatal con corticoides en los recién nacidos prematuros ha mostrado su utilidad a corto plazo disminuyendo la morbimortalidad neonatal, pero existen dudas sobre las alteraciones a largo plazo sobre el desarrollo neurológico, que parecen más evidentes cuando el recién nacido es a término. Sería aconsejable valorar estos aspectos a la hora de aplicar corticoides antenatales en la amenaza de parto prematuro, preferentemente en la amenaza de parto prematuro tardío.

Palabras clave: corticoides; desarrollo infantil; estudios de cohortes; discapacidades del desarrollo.

Antenatal steroids, are they as good as they seem?

Abstract

Authors' conclusions: in this population-based cohort study, exposure to maternal antenatal corticosteroid treatment was significantly associated with mental and behavioral disorders in children. These findings may help inform decisions about maternal antenatal corticosteroid treatment.

Reviewers' conclusions: antenatal treatment with corticosteroids, in premature newborn children, has shown its short-term usefulness in reducing neonatal morbidity/mortality, but there are doubts about long-term alterations in neurodevelopment, which seem to be more evident in children born at term. It would be advisable to assess these aspects when giving antenatal corticosteroids to women at risk of preterm labor, especially in case of risk of late preterm birth.

Key words: adrenal cortex hormones; child development; cohort studies; developmental disabilities.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar si el tratamiento con corticoides prenatal (TCP) está asociado con trastornos mentales y conductuales en niños nacidos a término (>37 semanas 0 días de gestación) y pretérmino (<37 semanas 0 días de gestación).

Diseño: estudio de cohorte retrospectivo realizado mediante fusión de registros estadísticos (record linkage), de niños que sobreviven hasta el año de vida, incluidos gemelos, que

nacieron entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2017, seguidos hasta el 31 de diciembre de 2017.

Emplazamiento: estudio poblacional realizado en Finlandia usando un registro nacional de todos los nacimientos vivos.

Población de estudio: de 674 887 nacidos en el periodo de estudio, 670 097 se incluyeron en el análisis, hubo un 0,7% de pérdidas.

Evaluación del factor de riesgo: TCP recogidos del Registro Médico de Nacimientos que coincidió en más del 97% con el registro de la historia clínica. En el registro solo constaba si había recibido o no corticoides. El corticoide utilizado fue la betametasona a dosis de 12 mg dos veces al día, utilizado hasta las 34 semanas hasta 2009 y hasta las 34 semanas y 6 días posteriormente, pudiéndose repetir una dosis al día siguiente en caso de necesidad.

Medición del resultado: el resultado primario fue la presencia de alguna alteración mental o de conducta diagnosticadas en un medio especializado hospitalario. Como resultados secundarios se incluyeron 10 trastornos mentales y conductuales específicos. Como covariables que pudieran influenciar los resultados se incluyeron año de nacimiento, sexo, puntuación en el de Apgar (1 y 5 minutos), peso al nacer, edad gestacional, edad materna, paridad, tipo de parto, tabaquismo durante el embarazo, índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo, rotura prematura de membranas, hipertensión materna, diabetes gestacional, trastorno mental materno y uso de sustancias psicoactivas. En el análisis estadístico se utilizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar el periodo desde el nacimiento hasta la aparición del resultado y modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox para estudiar las asociaciones entre la exposición materna prenatal a corticoides y los trastornos conductuales.

Resultados principales: la media de duración del seguimiento fue de 5,8 años (rango intercuartil: 3,1 a 8,7 años). 14 868 niños recibieron TCP (2,2; 46,1% de niñas), 6730 (45,27%) recién nacidos a término (RNT) y 8138 (54,7%) recién nacidos pretérmino (RNP), no expuestos a TCP 634 757 RNT (96,88%) y 20 472 RNP (3,12%). La exposición al tratamiento, en comparación con los controles, se asoció significativamente con un mayor riesgo de cualquier trastorno mental o conductual en toda la cohorte de niños (12,01 frente a 6,45%); reducción absoluta de riesgo (RAR): 5,56%; intervalo de confianza al 95% (IC 95): 5,04 a 6,19; cociente de riesgos ajustado (HR): 1,33 (IC 95: 1,26 a 1,41). También se observó en RNT, 8,89 frente a 6,31%; RAR: 2,58% (IC 95: 1,92 a 3,29); HR: 1,47 (IC 95: 1,36 a 1,69). En los RNP, la incidencia acumulada de cualquier alteración mental fue significativamente mayor en los expuestos comparados con lo no expuestos, sin embargo el cociente de riesgos no fue significativo (HR: 1; IC 95: 0,92 a 1,09).

Conclusión: en este estudio de cohorte basado en la población, la exposición al tratamiento con corticoides prenatales maternos se asoció significativamente con trastornos mentales y conductuales en niños. Estos hallazgos pueden ayudar a informar las decisiones sobre el tratamiento con corticoides prenatales maternos.

Conflicto de intereses: ninguno informado.

Fuente de financiación: instituciones públicas y privadas como Foundation, la Novo Nordisk Foundation, la Sigrid Juselius Foundation y la Juho Vainio Foundation.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el tratamiento prenatal con corticoides se asocia a una reducción de las complicaciones más graves relacionadas con la prematuridad, como el síndrome de distrés respiratorio grave (enfermedad de membranas hialinas), la enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y mortalidad en general¹. La recomendación actual de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) es la administración a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 24 + 0 y 34 + 6 semanas de gestación². Los corticoides atraviesan la placenta y la barrera hematoencefálica y pueden causar daño en el cerebro fetal que está en desarrollo. Los datos sobre el desarrollo neurológico de los nacidos a término expuestos a los corticoides antenatales son escasos. El trabajo que comentamos de base poblacional es pertinente para describir si los corticoides antenatales pueden ser un factor de riesgo del desarrollo neurológico infantil.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de fusión de registros, donde existe una clara definición de la población de estudio (niños que sobreviven un año después del nacimiento) con un seguimiento a largo plazo suficiente con una tasa de pérdidas muy baja (0,7%). La exposición (TCP) está bien definida, pero los autores informan de un 2% de errores de recogida de información (falsos negativos) que podría afectar a los resultados disminuyendo la magnitud del efecto. El desconocimiento exacto de la exposición al tratamiento precoz con corticoides y el número de dosis administradas, podría sesgar los resultados aumentando la magnitud del efecto. La definición del efecto y la medición (algún desorden mental y de conducta) está bien definida y especificada. Es posible que existan pérdidas de diagnóstico en Atención Primaria porque no se incluyan casos más leves, esto podría magnificar los resultados. Existe una clara relación temporal de la exposición y del efecto. El análisis estadístico es correcto mediante métodos estadísticos capaces de controlar las variables que pudieran modificar la relación entre la exposición y el resultado. No se puede descartar confusión residual ya que es posible que los embarazos expuestos y no expuestos puedan diferir en alguna variable no medida, aunque es posible que influya poco, ya que el e-valor para el efecto de la cohorte principal en el extremo inferior de su IC está muy cerca del valor nulo (e-valor = 1,99 [IC 95: 0,16 a 3,83])^{*}. Tampoco se analizaron variables neonatales como la aparición de sufrimiento fetal, infección neonatal, hemorragia intracraneal, en-

* El e-valor se define, como la fuerza mínima de asociación en escala del cociente de riesgo, que un factor de confusión no medido debería tener tanto con el factor de riesgo como con el resultado, para explicar completamente una asociación específica entre el factor de riesgo y resultado, condicionada a las covariables medidas³.

tre otras, y posnatales como el nivel socioeconómico y educación. Podría existir un sesgo de selección, ya que el tamaño muestral de la cohorte RNP es escaso y no existe información sobre el número de RNP < 32 semanas, cohorte especialmente vulnerable a las secuelas neurológicas, en la que se ha descrito un beneficio del tratamiento con TCP frente al daño neurológico en la infancia⁴; y por otro lado existe una sobre-representación de los RNT expuestos a TCP (45,3%).

Importancia clínica: el tratamiento con TCP comparado con los no expuestos, aumenta el 33% el riesgo de sufrir cualquier trastorno mental en la cohorte general (HR: 1,33; IC 95: 1,26 a 1,41), un 47% en los RNT (HR 1,47; IC 95: 1,36 a 1,69), sin embargo, el riesgo entre los RNP no aumenta el riesgo. Esto supone que por cada 18 expuestos a TCP se produciría en un niño alteración mental y de conducta en la cohorte general (NIE: 18; IC 95: 15 a 23)* y por cada 40 expuestos en la cohorte de recién nacidos a término se produciría uno (NIE: 40; IC 95: 33 a 53)*. Estos datos son de magnitud moderada y clínicamente importantes, ya que los trastornos mentales causan importante morbilidad que se mantienen hasta la vida adulta y gastos sociales altos. Wolford et al., en un estudio observacional describen mayor riesgo de problemas de salud mental en los expuestos a TCP frente a no expuestos, pero los resultados están agrupados en RNT y RNP, no siendo posible saber la contribución real de cada subgrupo⁶. En otro estudio observacional el déficit de desarrollo neurológico estuvo asociado inversamente a la edad gestacional, sin diferenciar entre dosis única o repetida de TCP entre los RNP pero sí en los RNT⁷. En el contexto de riesgos/beneficios es posible que la administración de TCP en prematuros tardíos (>34 semanas) no disminuya la morbimortalidad a corto plazo y pueda producir aumento de daño neurológico a largo plazo.

Aplicabilidad en la práctica clínica: a pesar de las debilidades reflejadas, los resultados del estudio podrían ser aplicables a nuestro medio, ya que las recomendaciones de TCP en la amenaza de parto prematuro son similares a las del estudio. Sería útil replantearse el tratamiento con TCP en el prematuro tardío ya que el beneficio a corto plazo sobre la madurez pulmonar es transitorio y solucionable, mientras el posible daño a largo plazo sobre el desarrollo neurológico es perma-

nente, e intentar reducir los nacimientos por cesárea a los estrictamente necesarios para evitar prematuros tardíos. De todas formas, sería deseable más estudios longitudinales a largo plazo para confirmar estos datos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) [en línea] [consultado el 19/04/2021]. Disponible en: https://sego.es/Pildoras_informativas
3. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the e-value. *Ann Intern Med.* 2017; 167:268-74.
4. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 2011;306:2348-58.
5. Ortega Páez E; Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en Pediatría. En: AEPap [en línea] [consultado el 19/04/2021]. Disponible en: www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/
6. Wolford E, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Lipsanen J, Tuovinen S, Lahti J, et al. Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. *Psychol Med.* 2020;50:247-57.
7. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:272.

* Resultados calculados por los revisores a partir de datos originales con Calcupedev⁵.