

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Los corticoides administrados durante la gestación no parecen asociarse a mayor riesgo de hendiduras orofaciales

Llerena Santa Cruz E¹, Guarch Ibáñez B¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, santum7@yahoo.com

Palabras clave en inglés: cleft lip; cleft palate; pregnancy; corticosteroids.

Palabras clave en español: labio leporino; fisura palatina; embarazo; corticosteroides.

Fecha de recepción: 16 de julio de 2011 • **Fecha de aceptación:** 19 de julio de 2011

Fecha de publicación en Internet: 27 de julio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:63.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Llerena Santa Cruz E, Guarch Ibáñez B, Buñuel Álvarez JC. Los corticoides administrados durante la gestación no parecen asociarse a mayor riesgo de hendiduras orofaciales. Evid Pediatr. 2011;7:63.

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=2011;7:63>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Los corticoides administrados durante la gestación no parecen asociarse a mayor riesgo de hendiduras orofaciales

Llerena Santa Cruz E¹, Guarch Ibáñez B¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

Correspondencia: Enrique Llerena Santa Cruz, santum7@yahoo.com

Referencia bibliográfica: Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ. 2011;183:796-804.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: no parece existir un aumento del riesgo de hendiduras orofaciales asociado al uso de corticoides durante el embarazo. La asociación entre hendidura labial con/sin hendidura palatina y el uso de corticoides dermatológicos durante el embarazo puede ser producto del azar; como consecuencia de las múltiples comparaciones estadísticas realizadas, sin implicar una relación causal.

Comentario de los revisores: los resultados de este estudio podrían permitir la utilización de corticoides en aquellas gestantes en las que, por el padecimiento de determinadas enfermedades que lo requirieran, fuera totalmente imprescindible su uso. La presencia de otros posibles efectos indeseables de los corticoides durante la gestación (por ejemplo, retraso del crecimiento fetal-bajo peso al nacimiento) recomiendan máxima prudencia con el uso de estos medicamentos.

Palabras clave: labio leporino; fisura palatina; embarazo; corticosteroides.

Corticosteroids administered during pregnancy did not appear to be associated with increased risk of orofacial clefts

Abstract

Authors' conclusion: there does not seem to be an increased risk of orofacial clefts associated with the use of corticosteroids during pregnancy. The association between cleft lip with / without cleft palate and dermatological use of corticosteroids during pregnancy may be due to chance, as the result of multiple statistical comparisons, without implying a causal relationship.

Reviewers' commentary: the results of this study may permit the use of steroids in those pregnant women, in whom the treatment of certain diseases makes absolutely essential their use. The presence of other potential adverse effects of corticosteroids during pregnancy (e.g. fetal growth retardation, low birth weight) recommends extreme caution with the use of these drugs.

Keywords: cleft lip; cleft palate; pregnancy; corticosteroids.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si existe asociación entre el uso de corticoides durante el embarazo y las hendiduras orofaciales (HO).

Diseño: cohortes históricas.

Emplazamiento: comunitario (Dinamarca).

Población de estudio: a partir del registro nacional de nacimientos de Dinamarca (Danish Medical Birth Registry) se obtuvo una cohorte de todos los recién nacidos (RN) vivos

entre enero de 1996 y septiembre de 2008. Se excluyeron los RN de los que no se tenían datos sobre su edad gestacional (EG) (7371 nacimientos, 0,9%) y los diagnosticados de anomalías cromosómicas durante el primer año de vida. La cohorte de estudio estuvo compuesta por 832 636 RN vivos. Se registró el uso de corticoides desde cuatro semanas antes del embarazo hasta el día del nacimiento a partir del registro nacional de prescripciones de medicamentos (Danish Prescription Drug Register) y se clasificaron según su vía de administración (oral, inhalatoria, dermatológica y otras formas de aplicación tópica). A partir del Nacional Hospital Discharge Register, que registra los diagnósticos a nivel nacional al alta hospitalaria; se incluyeron los pacientes diagnosticados de HO

durante el primer año de vida, utilizando el CIE-10 para identificar los diagnósticos de HO, subtipos incluidos (hendidura labial [HL] con hendidura palatina [HP] o sin ella y HP aislada) y si estaban asociados a otras malformaciones. Las HO aisladas fueron utilizadas como variable principal en este estudio.

Medición del resultado: la variable de resultado principal fue la asociación de corticoterapia durante el primer trimestre del embarazo con HO aisladas. La corticoterapia se dividió en tres subgrupos, según el momento de su administración: cuatro semanas antes del embarazo, primer trimestre y segundo-tercer trimestre. Se tuvieron en cuenta otras variables que podían ejercer un posible efecto de confusión: edad materna al inicio de la gestación, paridad, tabaquismo, lugar de origen y de residencia maternos y nivel de educación y socioeconómico de la gestante. El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística calculando la *odds ratio* ajustada (ORa) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados principales: se identificaron durante el periodo de estudio 1232 HO diagnosticadas durante el primer año de vida (305 HL, 570 HL con HP y 357 HP aisladas). Un 19,6% de todas las gestantes usaron al menos una vez corticoides (aplicación dermatológica: 43,3%; otras formas tópicos: 23,3%; nebulización nasal (21,6%), inhalatoria (14,3%) y oral (4,2%). Los corticoides durante el primer trimestre no se asociaron a HL con/sin HP (ORa: 1,05; IC 95%: 0,8 a 1,38) o con HP aislada (OR: 1,23; IC 95%: 0,83 a 1,82). Un análisis de subgrupos (según la ruta de administración) no mostró asociación estadísticamente significativa entre uso de corticoides inhalados o administrados mediante nebulización nasal. Ninguna gestante tomó corticoides orales. Sin embargo, el uso los corticoides de uso dermatológico se asoció con un aumento de riesgo de HL con/sin HP (OR: 1,45; IC 95%: 1,03 a 2,05), no mostrando asociación con HP aislada (OR: 1,45; IC95%: 0,85 a 2,48). Ninguno de los pacientes con HO recibieron corticoides orales durante el primer trimestre.

Conclusión: el presente estudio no muestra un aumento del riesgo de HO asociado al uso de corticoides durante el embarazo. La asociación entre HL con/sin HP y el uso de corticoides dermatológicos durante el embarazo puede ser producto del azar, como consecuencia de las múltiples comparaciones realizadas, sin implicar una relación causal.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Danish Medical Research Council y Lundbeck Foundation.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los corticoides constituyen un grupo de fármacos de prescripción frecuente en la práctica clínica diaria. Diversos trabajos han estudiado su relación con diversas malformaciones congénitas, pero los resultados no han sido concluyentes¹⁻³. Un estudio de tamaño muestral amplio, prospectivo

y de emplazamiento comunitario como el aquí valorado era necesario.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de cohortes históricas que cumple con los principales criterios de calidad metodológica exigibles a este tipo de diseño. Los autores utilizaron registros comunitarios que recogían de forma exhaustiva tanto la exposición (corticoides y vía de administración de los mismos) como el resultado (HL, HP o ambas). El tipo de diseño permitió establecer adecuadamente la secuencia temporal (el uso de corticoides precedió al resultado). Como posibles limitaciones, señaladas por los propios autores, está la posible falta de potencia estadística para algunas comparaciones (pocas embarazadas en tratamiento con corticoides orales, la vía de administración menos usada), que pudo haber sesgado los resultados hacia la falta de asociación, y la posible influencia de interrupciones voluntarias del embarazo (IVE), realizadas en fetos con malformaciones orofaciales que podrían haber sesgado también los resultados hacia la falta de asociación.

Importancia clínica: en este estudio, realizado sobre 832 636 RN vivos y con una prevalencia de uso de corticoides del 19,6%, no se constató presencia de asociación significativa entre su utilización por cualquier vía de administración durante el primer trimestre del embarazo y la presencia de labio leporino con/sin paladar hendido (ORa: 1,05; IC 95%: 0,80 a 1,38) o paladar hendido solo (ORa: 1,23; IC95%: 0,83 a 1,82). En este estudio se constató una asociación significativa entre el uso de corticoides tópicos con un leve aumento del riesgo de labio leporino con/sin paladar hendido. Dicha asociación no ha sido confirmada por otro estudio de cohortes históricas³ y por una revisión sistemática⁴. Sin embargo, estos estudios sí constataron asociación entre uso de corticoides tópicos y bajo peso al nacimiento^{3,4} (riesgo relativo ajustado: 2,08; IC 95%: 1,4 a 3,1; número necesario para dañar: 1683). Respecto a la administración de corticoides por otras vías, los resultados de los diversos estudios son contradictorios pareciendo existir un factor “diseño-dependiente”: los estudios de casos-control (ECC) tienden a mostrar asociación significativa¹, mientras que los de cohortes no suelen constatarla; esta discordancia podría deberse a la influencia de sesgos de recuerdo en los ECC.

Aplicabilidad en la práctica clínica: con las debidas precauciones, los resultados de este estudio podrían permitir la utilización de corticoides en aquellas gestantes en las que, por el padecimiento de determinadas enfermedades de base que lo requirieran, fuera totalmente imprescindible su uso. La presencia de otros posibles efectos indeseables de los corticoides durante la gestación (por ejemplo, retraso del crecimiento fetal-bajo peso al nacimiento) recomiendan, como con cualquier otro fármaco prescrito durante el periodo de organogénesis, máxima prudencia con estos medicamentos, además de confirmación mediante el diseño de nuevos estudios de cohortes de emplazamiento comunitario.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Edwards MJ, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Illingworth A *et al.* Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. *Am J Med Genet A.* 2003;120A(4):459-63.
2. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93:392-5.
3. Chi CC, Mayon-White RT, Wojnarowska FT. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2011;131:884-91.
4. Chi CC, Lee CW, Wojnarowska F, Kirtschig G. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007346. DOI: 10.1002/14651858.CD007346.pub2.
5. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93:392-5.