

Ensayo aleatorizado controlado de dexametasona en la enfermedad pulmonar crónica neonatal: seguimiento a los 13-17 años (I): resultados neurológicos, psicológicos y educativos

Rosamond A.K. Jones, MD, FRCPCH, en nombre del Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group

OBJETIVOS: Estudiar el estado neurológico, educativo y psicológico en la adolescencia de los neonatos incluidos en un ensayo clínico (EC) doble ciego sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica con dexametasona.

PARTICIPANTES: Treinta y un centros de 6 países incluyeron a 287 niños con dependencia crónica de oxígeno suplementario y de 2 a 12 semanas de edad en un EC de dexametasona base (0,5 mg/kg/día durante 1 semana), de los que se revisó a los 3 años al 95% de los supervivientes. A los 13-17 años se volvió a rastrear a los supervivientes de los 25 centros británicos e irlandeses.

MEDICIONES DEL RESULTADO: Razonamiento no verbal, British Picture Vocabulary Scale, puntuación del comportamiento de Goodman Strengths and Weaknesses, resultados del Test Escolar Nacional, calificaciones de la capacidad por los maestros, cuestionario de los padres y médicos de familia.

RESULTADOS: Un total de 195 niños fueron elegibles para el seguimiento. Se dispuso de la información de 150 niños (77%), y 142 (73%) fueron evaluados en visita domiciliaria. No se detectaron diferencias iniciales entre los niños incluidos en el seguimiento y los no incluidos. En el grupo tratado con esteroides hubo un ligero exceso de parálisis cerebral, que no fue estadísticamente significativo (riesgo relativo [RR] = 1,58; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,81-3,07). La discapacidad global fue elevada en ambos grupos (un 21% moderada y un 14% grave), pero sin diferencia entre ellos (RR para la discapacidad grave = 0,84; IC del 95%, 0,37-1,86).

CONCLUSIÓN: Se obtuvo información de 150 adolescentes asignados aleatoriamente a dexametasona o a placebo por una enfermedad pulmonar crónica neonatal. Las tasas de discapacidad y de dificultades educativas fueron elevadas, pero sin diferencias significativas entre los 2 grupos. Cierta empleo abierto de esteroides en el grupo de placebo, más las pérdidas de seguimiento, redujeron la potencia de este

estudio para detectar diferencias clínicamente significativas, por lo que no se puede descartar un aumento real de la parálisis cerebral, como informan otros autores.

La enfermedad pulmonar crónica (EPC) neonatal afecta a cerca del 25% de los niños de muy bajo peso al nacimiento¹, con mayor riesgo de resultados adversos del desarrollo neurológico^{2,3}. La primera demostración del beneficio de los corticoides prenatales sobre la maduración pulmonar fetal sucedió hace más de 30 años⁴, pero un ensayo controlado de hidrocortisona posnatal en los niños con síndrome de dificultad respiratoria, publicado el mismo año, no mostró beneficios⁵. Otros estudios de corticoides prenatales han confirmado la reducción del síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante y de la mortalidad neonatal, y aseguraron su papel en la práctica obstétrica⁶ aunque el de los esteroides posnatales sigue siendo controvertido. Un ensayo aleatorizado controlado (EAC) multicéntrico de dexametasona incluyó a 287 recién nacidos de unas 4 semanas de edad con EPC establecida y demostró una significativa reducción de la duración de la ventilación mecánica, pero no de la mortalidad o la estancia hospitalaria global⁷. El seguimiento de los supervivientes a los 3 años de edad no demostró beneficios persistentes ni evidencia de aumento de los resultados adversos⁸, y estos niños son la base de este informe. Una plétora de ensayos neonatales ha desembocado en 3 grandes revisiones sistemáticas del tratamiento corticoide, administrado de forma “temprana” (0-4 días de edad, 21 ensayos)⁹, “moderadamente temprana” (7-14 días de edad, 7 ensayos)¹⁰ o “tardía” (> 3 semanas, 9 ensayos)¹¹, que confirmaron la extubación más temprana y una reducción de la EPC. El tratamiento moderadamente temprano también se asoció con una significativa reducción de la mortalidad¹⁰. Los efectos secundarios a corto plazo fueron frecuentes, pero parecieron, en la mayoría, transitorios.

Sin embargo, en 1998, un seguimiento a los 2 años de niños que recibieron dexametasona profiláctica demostró un aumento de resultados neuromotores adversos¹², que sembró un toque de atención. Menos de la mitad de los ensayos incluidos en las revisiones sistemáticas dis-

National Perinatal Epidemiology Unit. Oxford University. Oxford. Reino Unido.

ponen de datos de seguimiento, pero han desembocado en resultados contradictorios acerca de la posible relación con una parálisis cerebral (PC) posterior. El grupo “temprano” de ensayos mostró un aumento de PC pero no de la discapacidad global ni del resultado adverso combinado de muerte o PC⁹ y el grupo “tardío” también indicó un aumento, no significativo, de PC¹¹. A la inversa, el tratamiento “moderadamente temprano” señaló una tendencia a la disminución de la PC, pero con un menor número de niños seguidos¹⁰. El empleo prenatal de corticoides se asocia con una significativa reducción de la hemorragia intraventricular neonatal⁶, así como con una tendencia a la disminución de la PC. Los autores y los organismos profesionales han recomendado precaución con el empleo de los corticoides neonatales y han señalado la falta de información publicada del progreso a la infancia posterior^{13,14}. Estas preocupaciones nos llevaron a realizar un nuevo análisis de seguimiento en la adolescencia. El objetivo fue evaluar si la exposición temprana a dexametasona tiene consecuencias a largo plazo con respecto al progreso educativo y del desarrollo neurológico, que se presentan en este trabajo, o al crecimiento, la función pulmonar y la salud en general, como se presenta en el trabajo acompañante.

MÉTODOS

Participantes

Entre 1984 y 1989 se incluyó a 287 niños con EPC neonatal en un ensayo internacional aleatorizado, controlado con placebo, de tratamiento con dexametasona⁷. Los recién nacidos elegibles fueron los carentes de malformaciones congénitas, dependientes de oxígeno suplementario y en situación estática o en deterioro a las 2-12 semanas de edad (mediana, 4). La asignación aleatoria se realizó por teléfono en una oficina central, y los recién nacidos se estratificaron por centro y por estar recibiendo (61%) o no (39%) ventilación mecánica. El tratamiento consistió en fosfato de dexametasona (0,6 mg/kg/día durante 1 semana, equivalente a 0,5 mg de dexametasona base/kg) o en placebo igualado (suero fisiológico), administrado por vía intravenosa u oral con opción a una segunda tanda de 9 días de disminución gradual. Se permitió a los médicos la prescripción abierta de dexametasona en los casos de deterioro que amenazase la vida, pero siguieron siendo desconocedores de la asignación a tratamiento del ensayo. El ensayo se realizó en 31 centros de 6 países y se realizó un seguimiento a los 3 años⁸. Los niños de la Europa continental y de Norteamérica se excluyeron de los demás seguimientos por la falta de un sistema fidedigno de rastreo. Los centros británicos e irlandeses siguieron a los 3 años de edad al 99% de los niños incluidos. No se intentó mantener la comunicación con las familias en los años intermedios.

Aprobación del comité de ética

El ensayo controlado inicial fue aprobado por el comité de ética de todos los centros participantes, y se obtuvo el consentimiento informado de los padres. El Anglia & Oxford Multicentre Research Ethics Committee aprobó el presente estudio, y se informó a los comités de ética locales. El estudio cumplió las pautas éticas de la British Educational Research Association. Se obtuvo el consentimiento informado de los niños y sus padres para todos los aspectos del estudio. Se ofreció a las familias un resumen de los hallazgos globales del estudio.

Rastreo y comunicación

La primera comunicación fue con el último médico de familia (MF) conocido, para comprobar si seguía visitando a los niños. Se buscó a los restantes en el NHS Central Register para detectar a los fallecidos y se solicitó el MF actual de los supervivien-

tes a la Family Health Services Authority (FHSA). Se remitió una carta al MF solicitándole que adelantase los detalles del estudio a las familias, adjuntando un sobre de respuesta franqueado y dirigido a la oficina del estudio. Cuando faltó la respuesta de los padres, se remitió un segundo envío. Si seguían sin responder, se preguntó al MF por las razones de la falta de respuesta y se le solicitó que marcara la historia clínica del paciente para hablar con ellos si acudían a la consulta. No se estableció una comunicación directa con las familias sin su consentimiento.

Se procuró obtener el consentimiento de los niños, ahora adolescentes. Un estudio piloto sobre 67 familias determinó que 58 niños ya conocían su nacimiento pretérmino y su participación en el ensayo y no se preveían dificultades paternales para hablar de ello al niño. Además de una carta de explicación a los padres, se incluyó un folleto de información distinto para que éstos lo entregasen al niño. Este folleto se había elegido por un grupo de adolescentes sanos y de padres de niños pretérmino. Se obtuvo el consentimiento de los padres y los niños, por separado, para todas las partes del estudio. De este modo, las familias podían aceptar una visita a domicilio, pero rechazar la comunicación con la escuela. Con el permiso de las familias, los médicos de familia recibieron los resultados de las evaluaciones de las enfermeras, pero no los informes de los maestros. Todas las visitas domiciliarias fueron realizadas entre septiembre de 2001 y diciembre de 2002.

Ayudas para la evaluación

Todos los cuestionarios y los folletos de información pueden obtenerse por petición a los autores o electrónicamente (www.npeu.ox.ac.uk/dex). Las familias cumplimentaron un cuestionario sobre el estado funcional y el diagnóstico de cualquier situación potencialmente discapacitante (afección visual o auditiva, discapacidad del aprendizaje, parálisis cerebral y epilepsia) y sobre la escolarización del niño. Las preguntas sobre los síntomas respiratorios se detallan en el trabajo acompañante. Los médicos de familia también cumplimentaron un cuestionario sobre cualquier problema funcional o diagnóstico, y sobre las asistencias al hospital. No se ofrecieron definiciones específicas, y el diagnóstico de parálisis cerebral fue establecido por el pediatra responsable de los cuidados del niño. Una de 3 enfermeras de investigación, desconocedora de la asignación inicial a tratamiento, visitó a los niños en su domicilio. Para evaluar las distintas áreas cognitivas se administró el test de razonamiento no verbal¹⁵ y el British Picture Vocabulary Test (BPVS)¹⁶. Estas pruebas, publicadas por la National Foundation for Educational Research (NFER), se utilizan ampliamente en los niños escolares británicos y se han normalizado de nuevo recientemente. La formación corrió a cargo del personal de la NFER. Los resultados se expresan como edad de rendimiento, que se compara con la edad real del niño para obtener un cociente. Los tests utilizan un enfoque de elección múltiple, y el de razonamiento no verbal pudo ser realizado por 1 niño con problemas de lectura, así como por el niño con problemas de coordinación o con parálisis cerebral, ya que no incluyó el dibujo ni la motilidad fina. No es necesaria su administración por parte de un psicólogo entrenado. No fue posible administrar estos tests a 2 niños ciegos, cuya información sobre las capacidades cognitivas se obtuvo de sus maestros especializados.

Calificación de la discapacidad

Para calificar globalmente la discapacidad se promediaron los resultados del test de razonamiento no verbal y el BPVS como un sustituto del coeficiente intelectual (CI). La definición de discapacidad moderada consistió en el cumplimiento de 1 o 2 de los siguientes puntos: CI entre 2 y 3 desviaciones estándares (DE) por debajo de la media, PC con deambulación, deficiencia auditiva corregida con ayuda, alteración de la visión, alteración del comportamiento sin una gran repercusión sobre la escolarización. La discapacidad grave consistió en la presencia de cualquiera de los siguientes puntos: CI > 3 DE por debajo de la media, PC dependiente de silla de ruedas, pérdida de audición incorregible, ceguera (sólo percepción de la luz), 3 discapacidades moderadas.

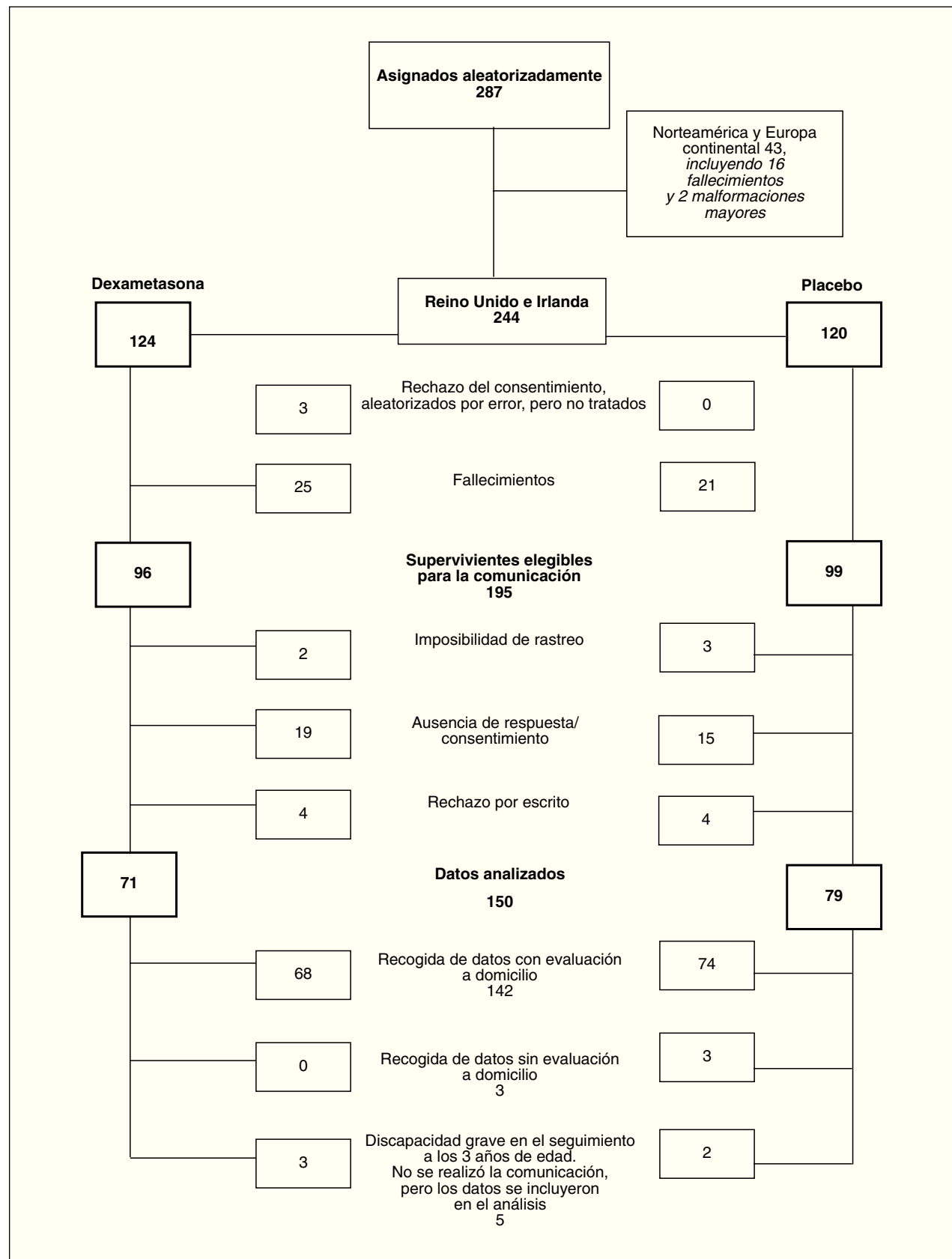


Fig. 1. Detalles de todos los participantes en el estudio.

Evaluación escolar

Se pidió permiso a los padres y a los niños para la comunicación con la escuela a fin de que el maestro cumplimentase un impreso de evaluación y facilitase los resultados más recientes de las pruebas nacionales (Key Stage 2 a los 11 años de edad o Key Stage 3 a los 14 años de edad en el Reino Unido y País de Gales, y los exámenes equivalentes en Escocia e Irlanda). También se pidió a los maestros que estimasen la situación del niño en una clase típica respecto a una serie de temas, sobre una escala de 1 a 30 (1 significa la menor capacidad). Este cuestionario había sido utilizado con éxito en otra cohorte de recién nacidos pretérmino en el seguimiento a la adolescencia¹⁷. La evaluación del maestro también incorporó un inventario normalizado del comportamiento: Goodman's Strengths and Difficulties Questionnaire¹⁸. El cuestionario incluye una "puntuación de impacto" que suma el efecto de las dificultades del niño respecto a sí mismo, las relaciones con los compañeros, con el maestro y con toda la clase. Se pidió al maestro que no dejase detalles del estudio en los registros escolares del niño al devolver el cuestionario.

Tamaño de la muestra, mediciones del resultado y estadística

El tamaño de la muestra vino predeterminado por el tamaño necesario para el ensayo aleatorizado inicial menos los fallecimientos y los incluidos en centros ajenos al Reino Unido e Irlanda. La variable principal fue la proporción de niños > 2 DE por debajo de la media en el razonamiento no verbal o en la BPVS. Un tamaño de muestra de 195 tiene una probabilidad del 80% de demostrar un aumento de la incidencia de los resultados principales del 20 al 39%, o una disminución al 6%. Las variables secundarias fueron la proporción de niños con PC, afección sensorial con grave discapacidad neurosensorial, los resultados de la prueba escolar nacional, las calificaciones del maestro y los resultados de la escala Goodman Strengths and Difficulties. El análisis estadístico fue realizado con SPSS versión 11 y se ofrece en forma de riesgos relativos con intervalos de confianza (IC) del 95% y la prueba de la χ^2 de la tendencia cuando fue oportuno. Todos los análisis se basan en la intención de tratar. Los centros se clasificaron por su empleo abierto de corticoides, y se realizó un subanálisis sobre las variables principales que comparó a los niños de los 11 centros en los que no se utilizó tratamiento abierto con los niños de los centros con escaso empleo (1-65%) y los de centros de gran empleo (66-100%).

RESULTADOS

De los 287 recién nacidos iniciales asignados aleatoriamente, 195 fueron elegibles para el seguimiento (fig. 1). Se conocía que 5 niños tenían tetraplejía espástica y grandes dificultades de aprendizaje, y su MF o profesional sanitario había ofrecido información a los 3 años de edad. Ninguno había fallecido desde entonces, pero no se comunicó con ellos para este seguimiento posterior por considerarlos incapaces de completar cualquiera de los puntos del test. Estos niños fueron incluidos en los resultados de discapacidad. De los 190 niños elegibles para la comunicación, 3 habían emigrado, 1 fue internado tras el seguimiento a los 3 años de edad, y otro, visitado a los 3 años de edad, no pudo ser rastreado. Treinta y cuatro familias no respondieron pese a los recordatorios, y 6 declinaron participar. Un total de 145 niños de los 190 (76%) cumplimentaron los cuestionarios sanitarios, se realizó la visita domiciliar a 142 (75%) y el maestro devolvió el cuestionario de 118 (63%). Si se incluyen los 5 niños con discapacidad grave, se dispone de cierta información de 150 de los 195 supervivientes (77%). No hubo diferencias entre los niños incluidos en el seguimiento y los no incluidos (tabla 1, seguidos frente a no seguidos). Tampoco hubo evidencia de que la

TABLA 1. Características de los niños

	Información a los 13-17 años		Sin información a los 13-17 años		Estadística	
	Dexametasona	Placebo	Dexametasona	Placebo	Comparación de los seguidos frente a los no seguidos, RR o diferencia (IC del 95%)	Interacción: RR o diferencia entre dexametasona y placebo en los seguidos frente a los no seguidos (IC del 95%)
Total, n (%)	71 (100)	79 (100)	24 (100)	21 (100)		
Sexo, n (%)						
Masculino	53 (75)	43 (54)	20 (83)	10 (48)	0,96 (0,76-1,22)	0,78 (0,46-1,34)
Femenino	18 (25)	36 (46)	4 (17)	11 (52)		
Peso al nacer (g), media $\pm$ DE	1,041 $\pm$ 340	998 $\pm$ 284	940 $\pm$ 324	997 $\pm$ 281	52 (-52 a 156)	99,2 (-110,2 a 308,6)
Edad gestacional al nacer (semanas), media $\pm$ DE (rango)	27,3 $\pm$ 2,5 (22-36)	27,3 $\pm$ 2,0 (24-34)	27,3 $\pm$ 2,6 (23-33)	26,9 $\pm$ 2,1 (24-31)	0,2 (-0,56 a 0,96)	-0,32 (-1,93 a 1,29)
Edad a la aleatorización (días), mediana (RIC)	33,0 (26,0-42,0)	32,0 (27,0-44,0)	30,5 (27,5-39,5)	34 (28-50,5)	-0,50 (-5,26 a 4,25)	6,2 (-2,62 a 14,93)
Ventilado a la inclusión, n (%)	42 (59)	49 (62)	13 (54)	12 (57)	1,09 (0,82-1,46)	1,00 (0,56-1,80)
Corticoides abiertos, n (%)	8 (11)	31 (39)	3 (13)	10 (48)	0,90 (0,53-1,53)	1,09 (0,28-4,22)
Discapacidad a los 3 años, n (%)						
Moderada	13 (18)	9 (11)	4 (17)	5 (25)	0,72 (0,48-1,08)	1,17 (0,52-2,61)
Grave	10 (14)	16 (20)	6 (26)	5 (25)		
Parálisis cerebral a los 3 años, n (%)	12 (17)	14 (18)	5 (22)	3 (15)	0,93 (0,46-1,91)	0,60 (0,14-2,63)
Desconocida	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0 (0)		
Edad al seguimiento (años), media $\pm$ DE (rango)	14,5 $\pm$ 0,73 (13-15)	14,5 $\pm$ 0,75 (13-17)				
No examinado, n (%)	3 (4)	5 (6)				

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartil.

TABLA 2. Resultados neurológicos y sensoriales

	n (%)		RR (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	71 (100)	79 (100)	
Cociente de razonamiento no verbal			
> 2 DE por debajo de la media	22 (31)	24 (30)	1,00 (0,62-1,61)
Desconocido	2 (3)	4 (5)	
Cociente de la Escala British Vocabulary			
> 2 DE por debajo de la media	19 (27)	22 (28)	0,94 (0,56-1,58)
Desconocido	2 (3)	4 (5)	
Parálisis cerebral	17 (24)	12 (15)	1,58 (0,81-3,07)
Audición			
Necesita ayudas auditivas	4 (6)	5 (6)	0,89 (0,25-3,19)
Sordera profunda	0 (0)	0 (0)	
Visión			
Mala visión incluso con gafas	1 (1)	1 (1)	1,11 (0,07-17,46)
Ceguera (sólo percibe la luz)	2 (3)	1 (1)	2,23 (0,21-24,02)
Discapacidad global			
Moderada	15 (21)	17 (22)	0,98 (0,53-1,82)
Grave	9 (13)	12 (15)	0,84 (0,37-1,86)

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar.

TABLA 3. Escolarización y evaluación de los maestros

	n (%)		RR (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	71 (100)	79 (100)	
Tipo de escolarización			
Regular	57 (80)	61 (77)	1,04 (0,88-1,23)
Educación especial	14 (20)	18 (23)	
Cuestionario de los maestros	54 (100)	65 (100)	
Recibe cualquier tipo de apoyo educativo	30 (56)	32 (49)	1,13 (0,80-1,59)
Remisión a psicólogo escolar	19 (35)	28 (43)	0,83 (0,53-1,31)
Desconocida	1 (2)	0 (0)	
Necesidad absoluta de educación especial	15 (28)	19 (30)	0,94 (0,53-1,66)
Desconocida	2 (0)	3 (3)	
Valoración de la capacidad (escala 1-30)			
Capacidad global, media $\pm$ DE	11,1 $\pm$ 7,6	12,3 $\pm$ 9,4	Diferencia: -1,2 (-4,38 a 1,98)
Desconocida	1 (2)	1 (2)	
Lectura, media $\pm$ DE	12,2 $\pm$ 7,7	12,9 $\pm$ 9,6	Diferencia: -0,7 (-3,93 a 2,53)
Desconocida	1 (2)	1 (2)	
Escritura creativa, media $\pm$ DE	11,9 $\pm$ 8,4	11,8 $\pm$ 9,7	Diferencia: 0,1 (-3,28 a 3,48)
Desconocida	2 (4)	1 (2)	
Habilidades numéricas, media $\pm$ DE	10,0 $\pm$ 7,5	10,8 $\pm$ 8,8	Diferencia: -0,8 (-3,87 a 2,27)
Desconocida	2 (4)	3 (5)	
Capacidad deportiva, media $\pm$ DE	10,6 $\pm$ 7,8	12,2 $\pm$ 8,1	Diferencia: -1,6 (-4,55 a 1,35)
Desconocida	1 (2)	3 (5)	
Período de concentración, media $\pm$ DE	12,1 $\pm$ 8,0	13,3 $\pm$ 9,6	Diferencia: -1,2 (-4,48 a 2,08)
Desconocida	1 (2)	1 (2)	
Cooperación en clase, media $\pm$ DE	19,0 $\pm$ 9,1	20,4 $\pm$ 8,5	Diferencia: -1,4 (-4,63 a 1,83)
Desconocida	1 (2)	1 (2)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar.

comparación entre los grupos dexametasona y placebo difiriese entre los seguidos y los no seguidos (tabla 1, interacción). En el ensayo neonatal, los niños del grupo placebo tuvieron más probabilidades de recibir abiertamente corticoides que los del grupo dexametasona (el 11 frente al 39%), lo que indica un beneficio a corto plazo de los corticoides. Sin embargo, no hubo diferencias en el empleo abierto de corticoides entre los visitados en la adolescencia y las pérdidas de seguimiento.

En la tabla 2 se muestran los resultados neurosensoriales clave. Las puntuaciones de razonamiento verbal y las de vocabulario no mostraron diferencias significativas entre los grupos, tanto en la proporción de niños con más de 2 DE por debajo de la media como en los propios valores medios. Veintinueve niños tenían un diagnóstico de PC (dexametasona 17/71; placebo 12/79; RR

= 1,58; IC del 95%, 0,81-3,07). No hubo diferencias entre los grupos respecto a la discapacidad global, moderada o grave, ni en el empleo de terapeutas, la incidencia de convulsiones o hidrocefalia.

En la tabla 3 se muestran los resultados educativos de los niños. Cerca de la mitad de ellos recibía apoyo adicional, el 39% había sido remitido a un psicólogo escolar y el 21% acudía a una escuela de educación especial, aunque no se detectaron diferencias entre los 2 grupos. Las clasificaciones de los niños por parte de los maestros respecto a sus compañeros, sobre 12 aspectos (la tabla 3 muestra 7), indicó que éstos eran capaces de situarse justo por debajo de la media de la clase, pero no señalaron diferencias entre los 2 grupos en ninguno de los aspectos. Ambos grupos de niños fueron calificados por encima de la media respecto a la cooperación en clase. Se

TABLA 4. Cuestionario Goodman's Strengths & Difficulties

	n (%)		
	Dexametasona	Placebo	
Total	54 (100)	65 (100)	
Puntuación total			
Normal	32 (59)	42 (65)	χ^2 de la tendencia = 0,12; p = 0,73
Límite	8 (15)	8 (12)	
Anormal	12 (22)	14 (22)	
Desconocida	2 (4)	1 (2)	
Dificultades globales (emociones, conducta, concentración)			
Ninguna	27 (50)	28 (43)	χ^2 de la tendencia = 0,67; p = 0,41
Menores	12 (22)	17 (26)	
Claras	12 (22)	13 (20)	
Intensas	3 (6)	7 (11)	
Puntuación de impacto			
Normal	36 (67)	42 (65)	χ^2 de la tendencia = 0,00; p = 1,00
Límite	4 (7)	6 (9)	
Anormal	14 (26)	16 (25)	
Desconocida	0 (0)	1 (2)	
Conducta psicosocial			
Normal	48 (89)	59 (91)	χ^2 de la tendencia = 0,00; p = 0,95
Límite	4 (7)	2 (3)	
Anormal	2 (4)	4 (6)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar.

dispuso de los resultados nacionales normalizados de la mayoría de los niños. Su análisis fue complicado a causa de los distintos sistemas usados en Escocia e Irlanda. Respecto a los niños del Reino Unido, País de Gales e Irlanda del Norte, sólo el 24% de ellos alcanzó los valores objetivo para su edad en lengua inglesa, el 27% en ciencias y el 31% en matemáticas. Los resultados publicados de las escuelas secundarias en Inglaterra y País de Gales variaron por sujeto y año, pero oscilaron entre el 55 y el 87% de los alumnos en o por encima de los valores objetivo durante el período de tiempo equivalente¹⁹.

Los maestros cumplieron el cuestionario Goodman Strengths and Weaknesses (tabla 4). En una población infantil media se espera que el 10% tenga puntuaciones anormales y otro 10% límites¹⁸. Estos niños mostraron una mayor proporción de puntuaciones anormales, pero sin diferencias entre los 2 grupos, tanto en la puntuación total (anormal en el 22%) indicada en la tabla 4 como en las subpuntuaciones individuales (problemas de conducta, síntomas emocionales, hiperactividad y problemas con los compañeros; datos no expuestos). Los maestros informaron de ciertas dificultades en el comportamiento, las emociones o la concentración en más de la mitad de los niños, que incidieron significativamente sobre el niño y el resto de la clase. No obstante, los maestros informaron de una conducta prosocial superior a la puntuación media.

El empleo abierto de corticoides en el 39% de los niños tratados con placebo y el 11% de los niños tratados con dexametasona pudo reducir las diferencias entre los 2 grupos. Por ello, se realizó un análisis secundario de las variables principales de los 2 grupos, estratificado por centros con empleo nulo, escaso o elevado de corticoides (tabla 5). El RR de una baja puntuación en el test de razonamiento no verbal, el BPVS y la PC en los niños de centros que no utilizaron abiertamente corticoides fue mayor que el de los niños de centros con empleo escaso o elevado de corticoides, pero todos los IC incluyeron el 0, así como la razón de los RR en las pruebas de interacción, lo que sugiere la posibilidad de que estas diferencias se debieran al azar.

DISCUSIÓN

Es el primer estudio de seguimiento hasta la adolescencia de recién nacidos pretérmino tratados con corticoides neonatales. Los resultados confirman el gran riesgo de resultados adversos de los recién nacidos con EPC neonatal: el 35% muestra discapacidades moderadas o graves, incluido un 19% con diagnóstico de PC. El 21% acudía a escuelas de "necesidades especiales" y dos terceras partes rendían por debajo de lo esperado para su edad en las evaluaciones educativas nacionales. Pese a sus dificultades, los niños eran, en su mayoría, miembros cooperadores y considerados de su escuela, con grandes calificaciones en la escala de comportamiento prosocial. Sin embargo, no hubo claras diferencias entre los 2 grupos respecto a cualquier resultado. Esto contrasta con los informes de niños más pequeños que recibieron dexametasona neonatal "temprana", quienes mostraron una incidencia de PC significativamente mayor⁹ y también un menor CI a los 8 años de edad²⁰. Estas diferencias tienen varias explicaciones posibles.

La primera preocupación es la de rastrear a los niños. En el seguimiento a los 3 años de edad, sólo el 1% de los supervivientes de los centros británicos e irlandeses no pudo ser rastreado. Sin embargo, 10 años después no se pudo comunicar con el 23%. La mayoría de ellos seguía con vida y se rastrearon mediante el NHSCR hasta su MF actual, pero no respondieron pese a remitirles 2 invitaciones por escrito. Desgraciadamente, la aprobación del comité de ética prohibió la comunicación directa con las familias. Muchos de estos niños no habían visitado recientemente a su MF y fue imposible saber si habían cambiado de domicilio y, por ello, no recibieron las cartas. No hubo diferencias en la pérdida de seguimiento entre los 2 grupos de tratamiento, pero los resultados adversos pudieron tener mayor prevalencia en las familias más difíciles de rastrear²¹. Los futuros ensayos neonatales deberían obtener siempre el consentimiento de los padres al seguimiento y adoptar medidas para facilitar el rastreo posterior (p. ej., en el Reino Unido, registrar el número NHS para su posterior recuperación).

TABLA 5. Subanálisis del empleo abierto de corticoides por los centros de reclutamiento

	Sin corticoides abiertos		Escaso empleo abierto de corticoides		Elevado empleo abierto de corticoides		Razón del RR elevado frente a nulo
	Dexametasona	Placebo	Dexametasona	Placebo	Dexametasona	Placebo	
	(n = 23)	(n = 24)	(n = 34)	(n = 31)	(n = 14)	(n = 24)	
Puntuación del test de razonamiento no verbal > 2 DE por debajo de la media, n/total	9/23 2,87 (0,89-9,23)	3/22	9/33 0,79 (0,37-1,67)	10/29	4/13 0,67 (0,27-1,69)	11/24	0,23 (0,05-1,04) (p = 0,06)
RR (IC del 95%)							
Puntuación del British Picture Vocabulary Test > 2 DE por debajo de la media, n/total	7/23 1,67 (0,57-4,93)	4/22	8/33 0,70 (0,32-1,54)	10/29	4/13 0,92 (0,34-2,49)	8/24	0,55 (0,13-2,39) (p = 0,43)
RR (IC del 95%)							
Discapacidad global intensa	2/23 1,04 (0,16-6,80)	2/24	4/34 0,61 (0,19-1,95)	6/31	3/14 1,29 (0,34-4,93)	4/24	1,23 (0,12-12,37) (p = 0,86)
RR (IC del 95%)							
Parálisis cerebral, n/total	7/23 3,65 (0,85-15,78)	2/24	8/34 1,82 (0,61-5,46)	4/31	2/14 0,57 (0,13-2,46)	6/24	0,16 (0,02-1,24) (p = 0,08)
RR (IC del 95%)							

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar.

Para los resultados del ensayo neonatal inicial, la duración de la ventilación, la oxigenoterapia y la estancia hospitalaria, se consideró necesario un tamaño de muestra de 250 sujetos. Sin embargo, el número de los encontrados para el seguimiento fue menor por las muertes posteriores, la falta de citas de seguimiento en alguno de los centros del ensayo inicial y el fracaso en la comunicación con todas las familias elegibles. La muestra final de 150 individuos tuvo una potencia del 80% para detectar un riesgo relativo de PC de 2,4 o de discapacidad grave de 2,1. Es de esperar que, si se publican los datos de seguimiento de los muchos ensayos neonatales que todavía no lo han hecho, pueda agruparse a estos estudios para ofrecer una estimación razonable del riesgo.

Otro factor que disminuye la potencia para detectar los efectos de la dexametasona a largo plazo fue la superposición del empleo de corticoides entre los 2 grupos. El ensayo inicial permitió el tratamiento abierto en caso de deterioro amenazador de la vida. Hubo una diferencia significativa en el porcentaje de niños que recibieron abiertamente corticoides en el período neonatal (el 39% en el grupo placebo y el 11% en el grupo dexametasona). Esta diferencia es una medida de la mejoría a corto plazo observada en el tratamiento con dexametasona. El análisis secundario realizado sobre las variables principales en los 2 grupos, estratificados por centros con empleo abierto nulo, escaso o elevado de corticoides no mostró diferencias claras. Este tipo de análisis secundario ya se realizó en el informe del ensayo inicial. El análisis según el tratamiento recibido (es decir, la comparación de los niños que recibieron corticoides en el ensayo o abiertamente con los que no los recibieron) no sería informativo. El empleo abierto de esteroides en el grupo placebo se asoció con la gravedad de la enfermedad; los niños con una enfermedad más grave tuvieron más probabilidades de recibir esteroides abiertamente. Es probable que esto modificase los resultados, y las diferencias encontradas pudieron deberse a la distinta gravedad de la enfermedad entre los grupos²². La superposición entre los grupos de tratamiento y de control ha constituido un problema en muchos ensayos neonatales⁹⁻¹¹. Además, algunos ensayos han sido diseñados deliberadamente para permitir el tratamiento abierto tras una tanda de tratamiento a ciegas, lo que limita notablemente su capacidad de evaluar los resultados posteriores. Es vital que los futuros estudios apliquen un control mucho más estricto sobre el tratamiento abierto. La gran administración de corticoides en la población del ensayo indica que muchos clínicos participantes no fueron realmente ecuanímes, sino que ya habían decidido que los posibles beneficios de los corticoides superaban sus posibles riesgos, creencia que algunas publicaciones más recientes han cuestionado seriamente^{13,14}.

Antes de abandonar por completo los corticoides neonatales, resta por mencionar algunas cuestiones importantes. La aparente incongruencia de los mejores resultados con la administración prenatal de esteroides⁶ con un aumento de los resultados adversos en el empleo posnatal de estos fármacos en niños de edad gestacional comparable puede explicarse fácilmente por la diferencia de posología. La mayoría de los estudios prenatales constan de 2 dosis de 12 mg (equivalentes a una dosis total de 0,3-0,4 mg/kg para una madre de 60-75 kg [no atraviesa la placenta toda la dosis])²³. Los estudios neo-

natales han administrado una dosis total de 0,89-7,8 mg/kg⁹⁻¹¹. Incluso las dosis mínimas son muchas veces mayores que las fisiológicas. Las preocupaciones por los resultados adversos de los corticoides neonatales han puesto en cuarentena la creciente práctica de administrar dosis reiteradas de corticoides prenatales a las madres consideradas en riesgo de parto prematuro. Una revisión sistemática de los estudios realizados sobre animales observó que las dosis repetidas ejercen efectos adversos tanto sobre el crecimiento fetal en general como sobre el crecimiento y la función cerebral²⁴. Los efectos a largo plazo de esta pauta en el embarazo humano todavía no se han dilucidado, y se están realizando varios EAC al respecto²⁵.

Aparte de las preocupaciones acerca de la dosis total, puede ser importante el tipo de corticoide utilizado. La mayoría de los estudios prenatales han utilizado betametasona, mientras que la mayoría de los estudios neonatales han administrado dexametasona. La memoria espacial de los ratones recién nacidos expuestos intrauterinamente a corticoides aumenta tras la betametasona pero se altera tras la dexametasona²⁶. La dexametasona ha sido el corticoide preferido para disminuir el edema cerebral por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que puede no ser la mejor elección para su empleo en la EPC neonatal. Un EAC piloto neonatal sobre la profilaxis con pequeñas dosis de hidrocortisona²⁷ demostró una disminución de la EPC, pero un estudio posterior, de mayor tamaño, se abandonó por el aumento de perforaciones gastrointestinales²⁸ y todavía no se han presentado sus resultados a largo plazo. El empleo de corticoides inhalados no ha sido alentador. Una revisión sistemática de 5 EC sobre la administración de corticoides mediante un inhalador dosificado no demostró beneficios, aparte de una disminución del empleo de corticoides sistémicos²⁹, y un gran ensayo que comparó la budesonida inhalada y la dexametasona sistémica indicó que el fármaco inhalado era menos eficaz en la prevención de la EPC pese a ser más segura respecto a los demás resultados adversos³⁰. Sin embargo, el empleo de corticoides nebulizados se ha asociado con una extubación más temprana³¹, lo que puede requerir futuros estudios.

La cronología del tratamiento corticoideo también puede ser importante para equilibrar los beneficios y los riesgos, como apoya la diferencia de los hallazgos de 3 revisiones sistemáticas⁹⁻¹¹. El efecto beneficioso de la dexametasona sobre la función pulmonar se acompaña de una reducción de varios marcadores de la inflamación pulmonar³², la piedra angular de la EPC neonatal. El grupo de niños con mayor posibilidad de beneficio parece ser el de los tratados a los 7-14 días, ya que se eluden los innecesarios riesgos de la administración profiláctica de corticoides a los niños que nunca desarrollarán una EPC, al tiempo que optimizan la posibilidad de mejoría antes del establecimiento de las alteraciones fibróticas crónicas de la displasia broncopulmonar. Así, éste es el único grupo de ensayos en los que la revisión sistemática encontró una menor mortalidad¹⁰, aunque este grupo medio es el que cuenta con el menor número de ensayos. Un intento de realizar un ensayo aleatorizado bien diseñado en este subgrupo, que utilizó una menor dosis de dexametasona con un seguimiento planeado (tal como recomiendan la American Academy of

Pediatrics y la Canadian Paediatric Society¹⁴), tuvo que ser abandonado por el fracaso del reclutamiento³³. Es una desgracia que la mayoría de los ensayos, incluido el nuestro, se hayan visto comprometidos por el empleo hiperentusiasta del tratamiento abierto y que un nuevo ensayo, establecido para comprobar la seguridad de una dosis menor, haya fracasado por falta de entusiasmo.

Evidentemente, es necesaria una gran precaución respecto al empleo de corticoides posnatales en la EPC, y todavía quedan dudas sobre si una dosis menor o un esteroide distinto serían más seguros que las grandes dosis de dexametasona utilizadas en éste y otros estudios. Para los avances terapéuticos neonatales es vital que los investigadores coordinen sus esfuerzos en la realización de ensayos con la suficiente potencia y con una estricta separación entre los grupos experimentales y de control, antes de que los tratamientos con significativos efectos indeseables alcancen un empleo generalizado.

AGRADECIMIENTOS

Tanto el ensayo controlado inicial como el seguimiento a los 3 años y el estudio actual fueron financiados gracias a la generosidad de Action Medical Research.

Grupo de seguimiento del ensayo colaborativo de dexametasona: Rosamond Jones, receptora de la beca y autor principal; Brenda Strohm, enfermera de investigación y coordinadora del ensayo; Mary Grace Breslin e Irene Foster, enfermeras de investigación; Simon Gates, estadístico; Sarah Ayers, científico informático; Lucy Tully y Ursula Bowler, administradoras (National Perinatal Epidemiology Unit). Comité de dirección: Peter Brocklehurst (correceptor de la beca), Fiona Goddard y Ann Jonson (National Perinatal Epidemiology Unit); Michael Jones, catedrático jubilado; Profesor Michael Silverman, Leicester Royal Infirmary; Profesor Andrew Wilkinson, John Radcliffe Hospital Oxford; Suzanne Dobson y Bonnie Green (Baby Life Support Systems). El Profesor Henry Halliday, Royal Victoria Maternity Hospital (Belfast) y David Milligan, Royal Victoria Infirmary (Newcastle), fueron los anfitriones de las enfermeras de investigación en estos centros. Los autores dan las gracias a los pediatras que incluyeron a los pacientes en el ensayo inicial. Agradecemos a todos los médicos de familia que enviaron las cartas a las familias nos ayudaron a rastrear a estos niños y cumplieron los cuestionarios, así como a los muchos maestros que ofrecieron información. Pero sobre todo damos las gracias a los padres y adolescentes que acogieron al personal del estudio en sus hogares y aportaron gratuitamente su tiempo tantos años después del ensayo inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM, et al. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 1988;82:554-9.
2. Sauve RS, Singhal N. Long-term morbidity of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1985;76:725-33.
3. Vohr BR, Coll CG, Lobato D, Yunis KA, O'Dea C, Oh W. Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33:690-7.
4. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50:515-25.
5. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1972;50:526-34.
6. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.

7. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1991;88:421-7.
8. 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.
9. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
10. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal cortico-steroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
11. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
12. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*. 1998;101. Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e7
13. Tarnow-Mordi W, Mitra A. Postnatal dexamethasone in preterm infants. *BMJ*. 1999;319:1385-6.
14. American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109:330-8.
15. Smith P, Hagues N. NFER-Nelson Non-Verbal Reasoning Test Series. Windsor: NFER-Nelson; 1992.
16. Dunn LM, Dunn LM, Whetton C, Burley J. British Picture Vocabulary Scale. 2nd ed. Windsor: NFER-Nelson; 1997.
17. Johnson A, Bowler U, Yudkin P, et al. Health and school performance of teenagers born before 29 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:190F-8F.
18. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38:581-6.
19. Department for Education and Skills. Disponible en: www.dfes.gov.uk/performance/tables/index_archived.shtml
20. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med*. 2004;350:1304-13.
21. Tin W, Fritz S, Wariyar U, Hey E. Outcome of very preterm birth: children reviewed with ease at 2 years differ from those followed up with difficulty. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79:83F-7F.
22. Rochon J. Issues in adjusting for covariates arising postrandomization in clinical trials. *Drug Infect J*. 1999;33:1219-28.
23. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 1975;56:1548-54.
24. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:843-9.
25. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
26. Rayburn WF, Christensen HD, González CL. A placebo-controlled comparison between betamethasone and dexamethasone for fetal maturation: differences in neurobehavioural development of mice offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:842-51.
27. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin H-M. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104:1258-63.
28. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*. 2004;114:1649-57.
29. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
30. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CWNL. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSET) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics*. 2001;107:232-40.
31. Jonsson B, Eriksson M, Söder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birth weight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr*. 2000;89:1449-55.
32. Yoder MC, Chua R, Tepper R. Effect of dexamethasone on pulmonary inflammation and pulmonary function of ventilator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1044-8.
33. Gross SJ, Anbar RD, Mettelman BB. Follow-up at 15 years of preterm infants from a controlled trial of moderately early dexamethasone for the prevention of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115:681-7.
34. Doyle L, Davis P, Morley C, McPhee A, Carlin J. Low dose dexamethasone facilitates extubation in ventilator-dependent infants: a multicentre international randomised controlled trial. The DART study investigators [abstract]. *Pediatr Res*. 2004;56:477.