

Ensayo aleatorizado controlado de dexametasona en la enfermedad pulmonar crónica neonatal: seguimiento a los 13-17 años (II): estado respiratorio, crecimiento y presión arterial

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

OBJETIVO: Estudiar el crecimiento, el estado de salud y el resultado respiratorio a los 13-17 años de edad de los neonatos incluidos en un ensayo aleatorizado controlado, doble ciego, de dexametasona en el tratamiento de la enfermedad pulmonar crónica (EPC) neonatal.

PARTICIPANTES: Treinta y un centros de 6 países incluyeron a 287 niños con dependencia crónica de oxígeno suplementario y de 2-12 semanas de edad en un ensayo aleatorizado controlado, doble ciego, de dexametasona base (0,5 mg/kg/día durante 1 semana) o placebo, en el que se siguió a los supervivientes a los 3 años. A los 13-17 años se rastreó a los supervivientes de los 25 centros británicos e irlandeses para su reevaluación.

MEDICIONES DEL RESULTADO: Síntomas respiratorios, estudio de la función pulmonar, peso, talla, perímetro craneal, presión arterial, empleo de recursos sanitarios y absentismo escolar.

RESULTADOS: No hubo diferencias significativas en los resultados respiratorios de los grupos dexametasona y placebo. La función pulmonar resultó alterada, pero sin diferencias entre los grupos. El crecimiento también se vio alterado en ambos grupos, con una puntuación z de $-0,7$ para la talla, $-0,4$ para el peso y $-1,1$ para el perímetro craneal. La presión arterial sistólica fue > 95 percentil para la edad y la talla en el 15% de los niños, pero sin diferencias entre los 2 grupos. No hubo diferencias en la cifra de ingresos hospitalarios por causa respiratoria o de otro origen.

CONCLUSIONES: Pese a la menor duración de la ventilación mecánica neonatal, no hay evidencia de que el empleo de dexametasona se asocie con una mejora de la función pulmonar a largo plazo. La alteración del crecimiento y el mal estado de salud es una consecuencia a largo plazo de la EPC neonatal, independientemente de la exposición neonatal a la dexametasona.

La enfermedad pulmonar crónica (EPC) neonatal es una complicación habitual de los niños de muy bajo peso al nacimiento¹, asociada con una mala salud infantil sostenida². Los supervivientes evaluados durante la infancia³, e incluso en los primeros años de la edad adulta^{4,5} pueden mostrar una alteración de la función

pulmonar y también del crecimiento. Los beneficios de los corticoides prenatales en la reducción del síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia de surfactante y en la mejora de la supervivencia están bien establecidos⁶. Las revisiones sistemáticas de un gran número de ensayos aleatorizados de corticoides, especialmente de dexametasona, en la prevención o el tratamiento de la EPC neonatal han demostrado la disminución de la duración de la ventilación mecánica y de la oxigenoterapia⁷⁻⁹.

En teoría, podríamos esperar que el empleo temprano de corticoides para modular a la baja la respuesta inflamatoria y disminuir la duración de la ventilación mecánica desembocara en una resolución más temprana de la enfermedad pulmonar crónica y la mejora de la función pulmonar en el seguimiento. Sin embargo, preocupa que los corticoides administrados durante la fase de crecimiento y maduración pulmonar rápidos puedan tener, a largo plazo, efectos nocivos en lugar de beneficiosos. Los fetos de conejo que recibieron una dosis aislada de corticoides muestran una alteración del crecimiento pulmonar y de la división celular¹⁰, aunque este efecto desapareció al mes de edad¹¹. Las ratas recién nacidas que recibieron dosis múltiples de corticoides muestran alteraciones de la arquitectura pulmonar que persisten hasta la edad adulta¹². Sin embargo, el seguimiento de los recién nacidos asignados aleatoriamente a recibir corticoides, prenatales¹³ o posnatales¹⁴ no ha demostrado efecto significativo alguno sobre la morbilidad respiratoria posterior. Se ha establecido una clara relación entre los pulmones pequeños durante la lactancia y las sibilancias con posterioridad¹⁵. Si se altera el crecimiento somático, el crecimiento pulmonar puede resultar aun más afectado. Los corticoides neonatales se han asociado con una alteración del crecimiento somático durante el tratamiento¹⁶, incluso con breves tandas de tratamiento. En un estudio de seguimiento, los niños tratados con corticoides fueron significativamente más bajos y más livianos a los 2 años de edad que sus homónimos tratados con placebo¹⁷, y este mismo grupo de niños tenía menor talla y perímetro craneal a los 8 años de edad¹⁸. Otros autores no han demostrado diferencias significativas en el crecimiento posterior¹⁴. La hipertensión sistémica es una conocida complicación de la EPC neonatal¹⁹, aunque carecemos de información sobre la presión arterial (PA) en etapas más adelantadas de la infancia. Varios estudios han asociado el tratamiento corticoideo neonatal con un aumento de la PA⁷⁻⁹. Pese a ser, en general, leve, desconocemos si este aumento es sostenido a una edad posterior.

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

Este trabajo, de un gran ensayo aleatorizado controlado (EAC) de dexametasona neonatal²⁰, es el primero en presentar el estado de salud en la adolescencia, con particular atención a los síntomas respiratorios, la función pulmonar, la PA y el crecimiento. El trabajo anterior informa de su desarrollo neurológico y estado educativo²¹.

MÉTODOS

Participantes

Un EAC internacional de tratamiento con dexametasona incluyó, entre 1984 y 1989, a 287 niños con EPC neonatal²⁰. Los recién nacidos fueron elegibles si carecían de malformaciones congénitas mayores y dependían de oxígeno suplementario, con una situación estable o en deterioro, a una edad de 2-12 semanas (mediana, 4). Fueron aleatorizados mediante una llamada telefónica a la oficina central, estratificados por centro y según si todavía recibían (61%) o no (39%) ventilación mecánica, y asignados a recibir dexametasona base (0,5 mg/kg/día durante 1 semana) o placebo, por vía intravenosa u oral, con opción a una segunda tanda con disminución progresiva, de 9 días de duración. Se permitió a los clínicos la prescripción abierta de dexametasona por la presencia de un deterioro de riesgo vital, aunque siguieron desconociendo la asignación a tratamiento. Los supervivientes tuvieron un seguimiento de 3 años¹⁴. Los niños de los 25 centros británicos e irlandeses fueron rastreados para una nueva valoración a los 13-17 años de edad²¹, y se comunicó con ellos a través de su médico de familia. Las evaluaciones fueron realizadas en los domicilios de los niños entre 2001 y 2002; las enfermeras del estudio y las familias desconocieron la asignación inicial al tratamiento.

Aprobación del comité de ética

El Comité de Ética de Anglia & Oxford Multicentre Research aprobó el presente estudio, y se informó a los oportunos comités de ética locales. Se obtuvo el consentimiento informado de los niños y sus padres para cada uno de los aspectos del estudio.

Ayudas para la evaluación

El estudio de la función pulmonar se realizó con un espirómetro electrónico estándar (Vitalograph Alpha III). Todas las enfermeras de investigación recibieron formación en espirometría por un fisiólogo respiratorio pediátrico experto (C.B.). Realizaron las prácticas del estudio de la función pulmonar en las escuelas y los departamentos de pediatría locales, y remitieron las curvas de flujo a revisión hasta que las 3 eran capaces de reconocer de manera fiable los trazados satisfactorios. Se pidió a los niños que no utilizaran β -agonistas inhalados en las 4 h anteriores a su evaluación, aunque siguieron utilizando los corticoides inhalados de la forma habitual. El espirómetro se calibró en cada una de las visitas domiciliarias. El estudio de la función pulmonar se realizó según el protocolo normalizado de la American Thoracic Society²². Tras la instrucción de los niños, se les pidió que realizaran una inspiración y espiración forzada completa, con el niño sentado y con una pinza colocada en la nariz. La prueba se repitió hasta conseguir 3 ciclos satisfactorios. Se abandonó el ensayo tras un máximo de 8 intentos. Luego se administró salbutamol inhalado (400 μ g) mediante un aparato espaciador y se repitieron las pruebas de función pulmonar al cabo de 15 min. En los niños no familiarizados con el aparato espaciador se realizó una práctica inicial con placebo. Se realizó el examen visual de todos los ciclos de flujo. Los resultados se rechazaron si las 2 mejores mediciones de la capacidad vital forzada (CVF) no tenían una diferencia menor del 10% (preferiblemente el 5%). Se seleccionaron los mejores valores de CVF y el volumen de flujo espiratorio en el primer segundo (FEV₁). La razón FEV₁/CVF se calculó con el mejor FEV₁ y la mejor CVF. El volumen espiratorio forzado entre los cuartiles 25 y 75 (FEF₂₅₋₇₅) se tomó del ciclo con la suma CVF + FEV₁ máxima. C.B., que desconocía la asignación del ensayo, examinó todos los ciclos de calidad dudosa y una muestra representativa de los

demás para garantizar la interpretación normalizada de las 3 enfermeras del estudio. Los resultados se pasaron a puntuaciones z con la aplicación de los rangos de referencia publicados para la edad y la talla^{23,24}. El peso se registró en balanzas portátiles digitales con exactitud hasta 0,1 kg. La talla se midió con el tallímetro portátil Leicester y el perímetro craneal con una cinta estándar de papel. Estas mediciones se pasaron a puntuaciones de desviación estándar (DE) (puntuación z) de la edad del niño mediante los datos normativos nacionales²⁵. La PA se tomó con un esfigmomanómetro digital portátil (Omron M4), con manguitos pediátricos y de adulto, de los que se escogió el tamaño apropiado. La PA se midió en el brazo derecho con el niño sentado. Los resultados se compararon con los datos normativos para la edad, la talla y el sexo en los adolescentes²⁶.

Cuestionario de salud

Las familias y sus GP cumplieron un cuestionario de salud sobre síntomas respiratorios, otros problemas de salud u otros diagnósticos, medicaciones y visitas al médico de familia o al hospital. Las preguntas de síntomas respiratorios se tomaron de un cuestionario normalizado²⁷. Todos los cuestionarios se pueden obtener por solicitud a los autores o de manera electrónica (www.npeu.ox.ac.uk/dex).

Tamaño de la muestra, medidas del resultado, métodos estadísticos

El tamaño de la muestra estuvo fijado por el tamaño necesario para el ensayo aleatorizado inicial menos los fallecimientos y los niños de centros ajenos al Reino Unido e Irlanda. Las variables principales fueron la proporción de niños > 2 DE por debajo de la media de FEV₁ y de talla. Un tamaño de muestra de 195 tiene una probabilidad del 80% de mostrar un aumento del 20-39% en la incidencia de las variables primarias, o una disminución del 6%. Las variables respiratorias secundarias fueron: puntuaciones z de todos los parámetros de la función pulmonar, evidencia de enfermedad de las vías respiratorias reversible (FEV₁ tras salbutamol \geq 80% del previsto con aumento en \geq 10% respecto al inicial), parcialmente reversible (FEV₁ tras salbutamol < 80% del previsto pese al aumento en \geq 10% respecto al inicial) o fija (FEV₁ tras salbutamol < 80% del previsto con aumento < 10% respecto al inicial) y frecuencia de los síntomas respiratorios, empleo de inhaladores e ingresos hospitalarios. Otras variables secundarias fueron: puntuaciones z del peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro craneal, la PA sistólica y la diastólica > 95 percentil y > 50 percentil para la edad, el sexo y la talla. El análisis estadístico se realizó sobre la intención de tratar, y se utilizó SPSS versión 11. Los resultados se ofrecen como riesgo relativo (RR) o diferencia del RR con intervalos de confianza (IC) del 95% y la prueba de la χ^2 de la tendencia.

RESULTADOS

De los 287 niños reclutados, 43 eran de centros norteamericanos o de la Europa continental, que no se incluyeron en este estudio, 3 rechazaron el consentimiento para el ensayo inicial, y otros 46 niños habían fallecido antes del seguimiento a los 3 años, lo que deja 195 niños elegibles. Un total de 145 niños (76%) cumplieron el cuestionario de salud, y en la figura 1 se detallan las mediciones realizadas. No hubo evidencia de diferencias entre los niños incluidos y no incluidos en el seguimiento, especialmente respecto al empleo abierto de corticoides²¹.

En la tabla 1 se muestran los resultados del estudio de la función pulmonar. Aunque la mayoría de los niños tenían una función pulmonar en el rango normal, las puntuaciones z demostraron que ambos grupos de niños presentaban resultados inferiores a los esperados para la edad y la talla, sin diferencias entre los 2 grupos. El cuestionario de salud (tabla 2) indicó que cerca de la tercera parte de los niños

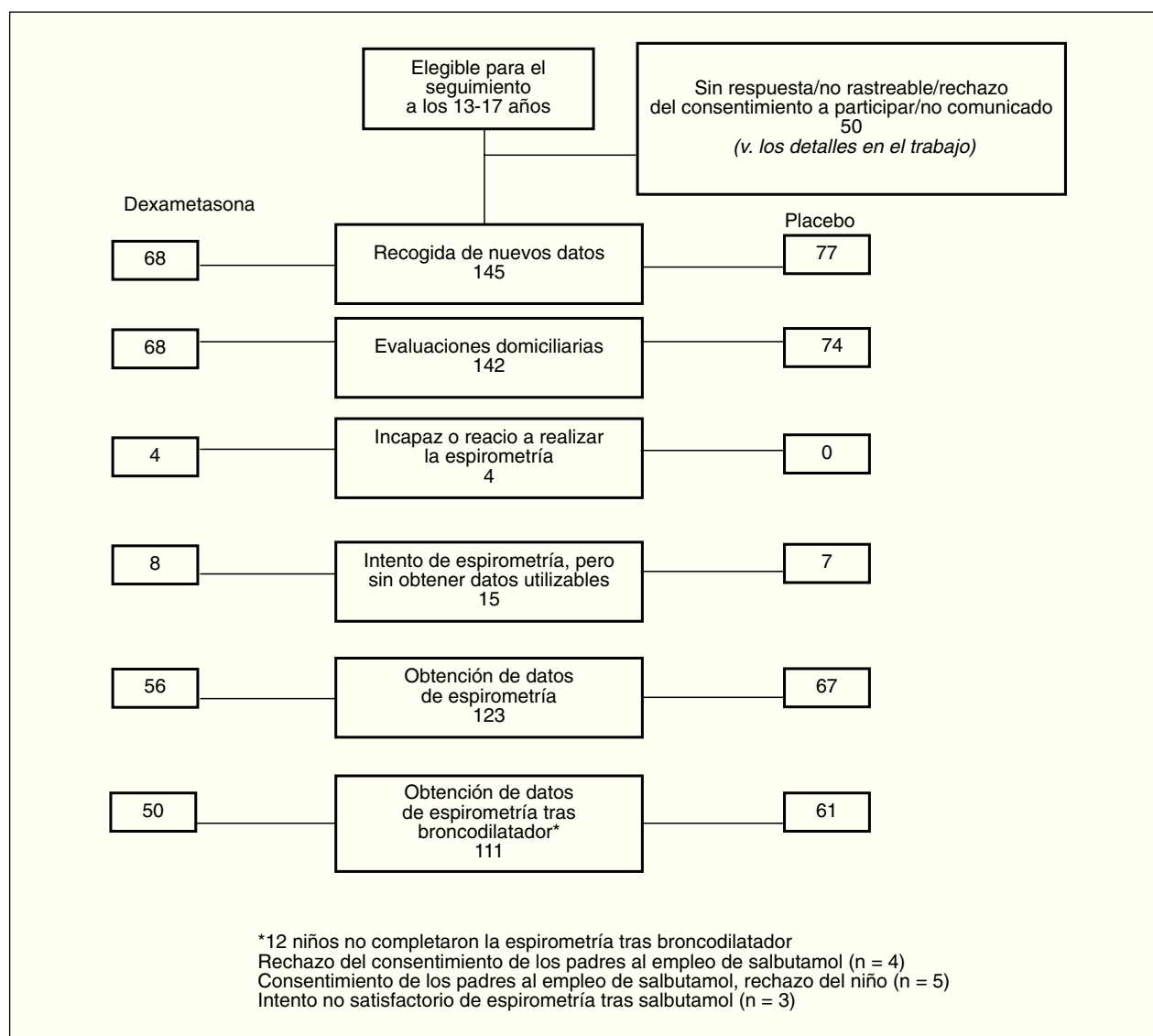


Fig. 1. Estudio de dexametasona: seguimiento a los 13-17 años.

tenía un diagnóstico de asma y que el 24% utilizaba inhaladores antiastmáticos, pero sin diferencias significativas entre los grupos. En la tabla 3 se muestran las mediciones del crecimiento y la PA. Ambos grupos de recién nacidos mostraron una disminución similar de peso, talla y perímetro craneal en comparación con los datos normativos para su edad. La PA sistólica era superior al 97 percentil en el 15% de los niños, sin diferencia entre los 2 grupos. Los niños notificaron una gran morbilidad, y casi la mitad de ellos seguía recibiendo algún tipo de asistencia especializada (tabla 4).

El empleo abierto de corticoides en el 39% de los niños del grupo placebo, y el 11% del grupo dexametasona, pudo reducir las diferencias entre los 2 grupos. Se realizó un análisis secundario de las variables principales entre los 2 grupos, estratificado por el empleo abierto de corticoides (tabla 5). No hubo diferencias significativas del riesgo de baja CVF, bajo FEV₁ o talla baja al

comparar a los niños de centros con empleo nulo, escaso o frecuente de corticoides, ni en la razón de los riesgos relativos en los ensayos de interacción.

DISCUSIÓN

Este estudio siguió a un grupo de niños con grave EPC neonatal y confirmó que gran parte de ellos presenta síntomas respiratorios y alteraciones de la función pulmonar que persisten hasta la adolescencia⁴. Koumbourlis et al siguieron a recién nacidos pretérmino hasta la infancia y demostraron una función pulmonar persistentemente alterada que mejora en la adolescencia, pero los autores no informaron del empleo de corticoides⁵. Nuestros pacientes mostraron una disminución de las necesidades ventilatorias y una extubación más temprana tras el empleo neonatal de dexametasona²⁰. Sin embargo, no se encuentran efectos demostrables de benefi-

TABLA 1. Estudio de la función pulmonar

	n (%)		RR o diferencia (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	68 (100)	74 (100)	
CVF > 2 DE por debajo de la media	4 (6)	5 (7)	0,95 (0,27-3,35)
Desconocida	13 (19)	9 (12)	
FEV ₁ > 2 DE por debajo de la media	7 (10)	11 (15)	0,77 (0,32-1,86)
Desconocida	12 (18)	6 (8)	
CVF (puntuación z), media ± DE	-0,32 ± 1,10	-0,41 ± 1,15	Diferencia: 0,09
Desconocida	13 (19)	9 (12)	(-0,32 a 0,50)
FEV ₁ (puntuación Z), media ± DE	-0,74 ± 1,17	-1,02 ± 1,20	Diferencia: 0,28
Desconocida	12 (18)	6 (8)	(-0,14 a 0,70)
Proporción FEV ₁ /CVF, mediana (RIC)	0,79 (0,76-0,83)	0,78 (0,71-0,85)	Diferencia mediana: 0,02
Desconocida	13 (19)	9 (12)	(-0,02, +0,04)
FEM (puntuación z), media ± DE	-0,58 ± 1,20	-0,79 ± 1,17	Diferencia: 0,21
Desconocida	12 (18)	7 (10)	(-0,21 a 0,63)
FEF ₂₅₋₇₅ (% del valor previsto), mediana (RIC)	64,5 (54-77)	60 (43-79)	Diferencia mediana: 6,0
Desconocida	14 (21)	9 (12)	(-2,0 a 0,04)
% de cambio en el FEV ₁ tras salbutamol, media ± DE	4,7 ± 4,0	6,6 ± 4,8	Diferencia: -1,9
Desconocida	18 (27)	13 (18)	(-3,6 a 0,2)
Cambio ≥ 10% en la razón FEV ₁ tras salbutamol	5 (7)	18 (24)	0,34 (0,14-0,85)
Desconocida	18 (27)	13 (18)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; FEM: volumen de pico espiratorio; FEF₂₅₋₇₅: volumen espiratorio forzado entre ambos cuartiles; RIC: rango intercuartil.

TABLA 2. Salud respiratoria

	n (%)		RR (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	68 (100)	77 (100)	
Sibilancias, cualquier tipo	24 (35)	34 (44)	0,80 (0,53-1,20)
Desconocida	1 (1)	1 (1)	
Sibilancias, últimos 12 meses	11 (16)	17 (22)	0,73 (0,37-1,45)
Desconocida	0 (0)	0 (0)	
Tos seca nocturna en los últimos 12 meses	16 (24)	15 (20)	1,19 (0,64-2,23)
Desconocida	1 (1)	2 (3)	
Diagnóstico de asma (cualquier tipo)			
Asma actual	11 (16)	20 (26)	0,62 (0,32-1,20)
Asma anterior, superada	11 (16)	7 (9)	1,78 (0,73-4,33)
Empleo de inhaladores (cualquier tipo)	13 (19)	22 (29)	0,67 (0,37-1,22)
Desconocida	0 (0)	0 (0)	
Ingreso hospitalario respiratorio en los últimos 6 años	6 (9)	4 (5)	1,70 (0,50-5,77)
Resultado respiratorio global			
Función pulmonar normal, sin síntomas	29 (43)	29 (38)	$\chi^2 = 5,16$ (4 gl); p = 0,27
Función pulmonar normal, síntomas	10 (15)	7 (9)	
Enfermedad reversible	1 (1)	3 (4)	
Enfermedad fija/parcialmente reversible	15 (22)	24 (31)	
Enfermedad, reversibilidad desconocida	1 (1)	5 (6)	
Desconocida	12 (18)	9 (12)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

cio sostenido en la función pulmonar. A la inversa, este estudio no encontró evidencia de que el empleo de corticoides en el período neonatal provoque una lesión pulmonar a largo plazo, como indican los estudios realizados en animales¹². En particular, la CVF se conservó mejor que el FEV₁, lo que no sucedería con la disminución del tamaño y del número de los alvéolos. Las restricciones al desarrollo alveolar probablemente son multifactoriales, por lo que el efecto adverso de la dexametasona sería pequeño en comparación con los efectos adversos del propio parto pretérmino.

Este estudio confirmó los efectos a largo plazo sobre el crecimiento asociados con la EPC neonatal⁴, ya que los supervivientes fueron más bajos y de menor peso que el esperado para la edad. La media del perímetro craneal en la adolescencia fue cerca de 1 DE inferior a la esperada, hallazgo que se refleja en el mayor grado de discapacidad neurológica en estos niños²¹. Sin embargo, no observamos diferencias en los parámetros de crecimiento entre los grupos dexametasona y placebo. La PA

fue elevada, independientemente de la asignación a tratamiento. Se ha publicado que la hipertensión neonatal acompañante de la EPC se resuelve durante la lactancia²⁸. Sin embargo, la hipertensión del adulto es una complicación cada vez más reconocida del bajo peso al nacimiento²⁹.

Como se indica en el trabajo acompañante, los cálculos de potencia para las variables principales del ensayo neonatal (duración de la ventilación mecánica, la oxigenoterapia y la estancia hospitalaria) determinaron un tamaño de la muestra de 250 individuos. La tasa de mortalidad neonatal, la dificultad para disponer el seguimiento en alguno de los centros del ensayo inicial y los posteriores fallos de comunicación redujeron el número de los rastreados para el seguimiento. Por ello, la muestra final de 142 individuos tuvo una potencia del 80% para detectar un riesgo relativo de 2,4 para un FEV₁ > 2 DE por debajo de la media poblacional, o de 2,9 para talla > 2 DE por debajo de la media poblacional. Además, la superposición entre los grupos causada

TABLA 3. Crecimiento y presión arterial

	n (%)		RR o diferencia (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	68 (100)	74 (100)	
Talla > 2 DE por debajo de la media	6 (9)	6 (8)	1,12 (0,38-3,31)
Desconocida	2 (3)	0 (0)	
Peso (puntuación z), media ± DE	-0,42 ± 1,35	-0,39 ± 1,23	Diferencia: -0,03 (-0,46 a 0,40)
Desconocido	1 (1)	2 (3)	
Talla (puntuación z), media ± DE	-0,61 ± 1,21	-0,76 ± 1,06	Diferencia: 0,15 (-0,23 a 0,53)
Desconocida	2 (3)	0 (0)	
Perímetro craneal (puntuación z), media ± DE	-1,11 ± 1,31	-1,04 ± 1,25	Diferencia: -0,07 (-0,50, +0,36)
Desconocido	1 (1)	2 (3)	
IMC (puntuación z), media ± DE	-0,18 ± 1,22	-0,07 ± 1,30	Diferencia: -0,11 (-0,54 a 0,32)
Desconocido	2 (3)	2 (3)	
Presión arterial > 95 percentil			
Sistólica	10 (15)	13 (18)	0,86 (0,41-1,83)
Sistólica desconocida	2 (3)	0 (0)	
Diastólica	2 (3)	3 (4)	0,76 (0,13-4,40)
Diastólica desconocida	3 (4)	0 (0)	
Presión arterial > 50 percentil			
Sistólica	41 (60)	45 (61)	1,04 (0,80-1,35)
Sistólica desconocida	3 (4)	0 (0)	
Diastólica	39 (57)	42 (57)	1,06 (0,80-1,40)
Diastólica desconocida	3 (4)	0 (0)	

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

TABLA 4. Salud general

	n (%)		RR o diferencia (IC del 95%)
	Dexametasona	Placebo	
Total	68 (100)	77 (100)	
Visitas al médico de familia en los últimos 6 años, mediana (RIC)	7 (4-13)	8 (4-15)	Diferencia mediana = -1,0 (-4,0 a 1,0)
Desconocida	14 (21)	9 (18)	
No visita actualmente a un especialista	34 (50)	35 (45)	RR = 1,07 (0,76-1,50)
Desconocido	0 (0)	2 (3)	
Enfermedad el año anterior	22 (32)	34 (44)	RR = 0,71 (0,40-1,09)
Desconocida	0 (0)	2 (3)	
Ingreso hospitalario en los últimos 6 años, causas no respiratorias	16 (24)	27 (35)	RR = 0,67 (0,40-1,13)
Informe del maestro	n = 54	n = 65	
Absentismo escolar en los 3 últimos cursos, mediana (RIC)	12 (4-32)	7 (2-20)	Diferencia mediana = 4,0 (0,0-9,0)
Desconocido	1 (2)	5 (8)	

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

TABLA 5. Subanálisis por 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 (IC del 95%) elevado frente a nulo
	Dexametasona (n = 23)	Placebo (n = 24)	Dexametasona (n = 34)	Placebo (n = 31)	Dexametasona (n = 14)	Placebo (n = 24)	
CVF > 2 DE por debajo de la media	2/18	1/23	2/30	2/27	0/10	2/20	RR no calculable
FEV ₁ > 2 DE por debajo de la media	2,56 (0,25-26,00)	1/23	0,90 (0,14-5,96)	3/30	RR no calculable	7/20	0,11 (0,01-1,38); p = 0,09
Peso > 2 DE por debajo de la media	5,11 (0,62-41,85)		0,32 (0,04-2,93)		0,57 (0,14-2,26)		
	4/18	2/22	4/32	1/28	0/13	3/24	RR no calculable
	1,05 (0,62-6,77)		3,50 (0,42-29,51)		RR no calculable		

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; DE: desviación estándar; CVF: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

por el empleo abierto de corticoides en el 39% de los niños del grupo placebo y el 11% de los niños del grupo dexametasona redujo la potencia para detectar diferencias en el seguimiento.

Las revisiones sistemáticas⁷⁻⁹ han confirmado que los esteroides se asocian con una disminución de las necesidades de ventilación y de la EPC en la lactancia, pero sólo el tratamiento moderadamente temprano consiguió

una reducción de la mortalidad⁸. Los datos de seguimiento respiratorio disponibles son escasos, un estudio informó de la presencia de síntomas respiratorios a los 5 años con tendencia al aumento de las sibilancias en el grupo de corticoides³⁰, y otro no encontró diferencias en las infecciones de las vías respiratorias altas a los 8 años de edad¹⁸. Será importante tener datos del resultado respiratorio y neurológico de los niños tratados de forma

“moderadamente temprana” para saber si sus mejores resultados neonatales se reflejan en beneficios a largo plazo. La comparación entre corticoides inhalados y sistémicos³¹ indica la menor cantidad de efectos adversos y de efectos beneficiosos para el estado respiratorio inicial. Desconocemos si los corticoides nebulizados o dosis mucho menores de corticoides sistémicos, o incluso corticoides distintos a la dexametasona³², pueden ser beneficiosos para este vulnerable grupo de niños. Cualquier consideración de los resultados respiratorios no debe separarse de las preocupaciones por los resultados neurológicos²¹.

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. Estamos en deuda con la Dra. Carolina Beardsmore (C.B.), Department of Child Health, Leicester Royal Infirmary, que enseñó la medición de la función pulmonar a las enfermeras del estudio y revisó los ciclos flujo-volumen. Además de los agradecimientos del trabajo anterior, los autores dan las gracias al Dr. Edward Rocella, National High Blood Pressure Education Program, Bethesda Maryland y al Profesor Bernard Rosner, Harvard Medical School (Boston, Massachusetts), que aportaron datos normativos adicionales de la presión arterial en relación con la edad/talla.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Bader D, Ramos AD, Lew CD, Platzker ACG, Stabile MW, Keens TG. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1987;110:693-9.
- Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1990;323:1793-9.
- Koumbourlis AC, Motoyama EK, Mutich RL, Mallory GB, Walczak SA, Fertal K. Longitudinal follow-up of lung function from childhood to adolescence in prematurely born patients with neonatal chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:28-34.
- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 96 hours) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants [Cochrane review]. En: *The Cochrane Library*. Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
- 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.
- 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.
- Carson S, Taeusch HW Jr, Avery M. Inhibition of lung cell division after hydrocortisone injection into fetal rabbits. *J Appl Physiol*. 1973;34:660-3.
- Kotas RV, Mims LC, Hart LK. Reversible inhibition of lung cell number after glucocorticoid injection into fetal rabbits to enhance surfactant appearance. *Pediatrics*. 1974;53:358-61.
- Navarro HA, Kudlacz EM, Eylers JP, Slotkin TA. Prenatal dexamethasone administration disrupts the pattern of cellular development in rat lung. *Teratology*. 1989;40:433-8.
- Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics*. 1990;85:65-70.
- 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.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
- Gibson AT, Pearce RG, Wales JKH. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knemometry. *Arch Dis Child*. 1993;69:505-9.
- 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
- 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.
- Abman SH, Warady BA, Lum GM, Koops BL. Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1984;104:928-31.
- Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 1991;88:421-7.
- Jones RAK. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study, part I: neurologic, psychological, and educational outcomes. *Pediatrics*. 2005;116:370-8.
- American Thoracic Society. 1995 ATS statement: standardization of spirometry 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
- Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years (I): spirometry. *Thorax*. 1993;48:794-802.
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
- Child Growth Foundation. British 1990 growth reference for height, weight, bmi and head circumference. London: Child Growth Foundation; 1990.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*. 1996;98:649-58.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
- Emery EF, Greenough A. Blood pressure levels at follow-up of infants with and without chronic lung disease. *J Perinat Med*. 1993;21:377-83.
- Yliharsilä H, Eriksson E, Forsen T, Kajantie E, Osmond C, Barker DJP. Self-perpetuating effects of birth size on blood pressure levels in elderly people. *Hypertension*. 2003;41:446-50.
- O'Shea TM, Goldstein DJ, Jackson BG, Kothadia JM, Dillard RG. Randomised trial of a 42-day tapering course of dexamethasone in very low birth weight infants: neurological, medical and functional outcome at 5 years of age [abstract]. *Pediatr Res*. 2000;47:319A.
- 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.
- Thébaud B, Lacaze-Masmonteil T, Watterberg K. Postnatal corticosteroids in very preterm infants: “the good, the bad, and the ugly?”. *Pediatrics*. 2001;107:413-5.