

RECOMENDACIÓN 1**BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES****Guía de Práctica Clínica Displasia broncopulmonar del prematuro - 20177****PREGUNTA 1.- CORTICOIDES TARDÍOS (LUEGO DE PRIMERA SEMANA) EN PREMATUROS**

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros en riesgo (menor de 32 semanas y 1500g), ¿Se debe usar corticoides sistémicos tardíos (luego de la primera semana), en comparación a no usar?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Bronchopulmonary dysplasia”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA**Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO****POBLACIÓN**

Recién nacidos prematuros menores de 32 semanas y 1.500 grs.

INTERVENCIÓN

Corticoides sistémicos iniciados después de la primera semana de vida.

COMPARACIÓN

Placebo

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad a las 36 semanas, DBP a las 36 semanas, requerimiento de oxígeno domiciliario, parálisis cerebral.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 4 revisiones sistemáticas [1-4], que incluyen 22 ensayos controlados aleatorizados [5-26].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	22 ensayos aleatorizados [5-26]

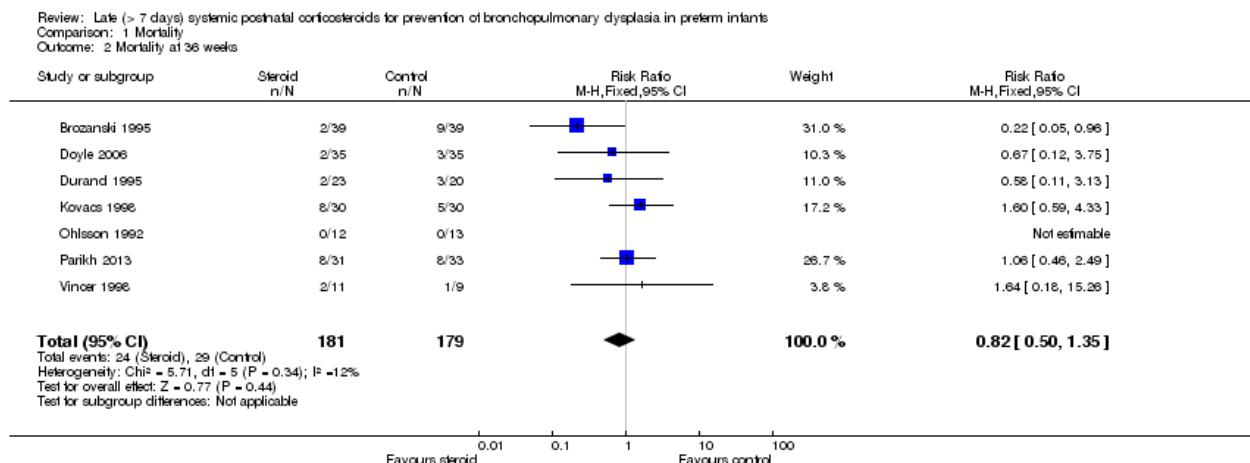
Ver resultados de “[Link a la pregunta en L-OVE](#)” en plataforma L-OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Corticoides postnatales sistémicos de inicio tardío \(> 7 días\) para prevenir displasia broncopulmonar](#). Considerando que una revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes [2], se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

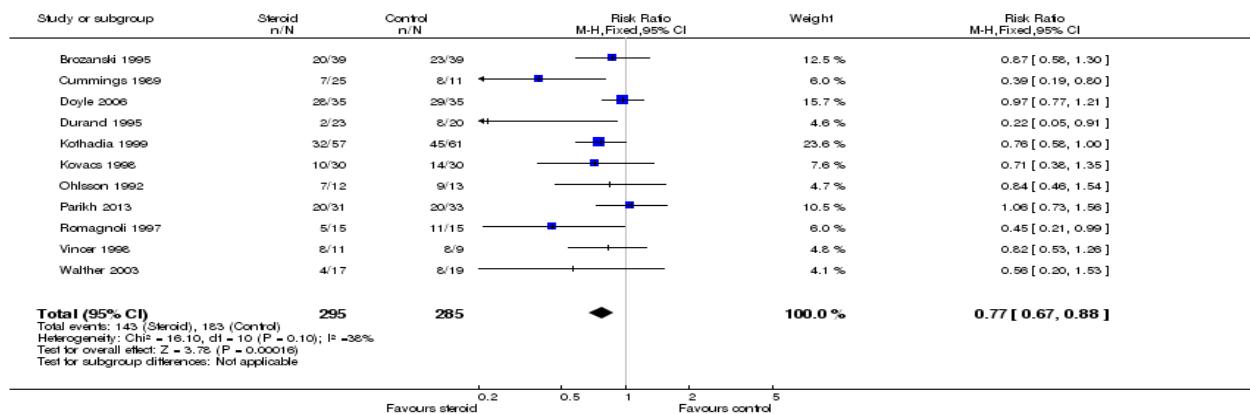
Metanálisis

Mortalidad a las 36 semanas



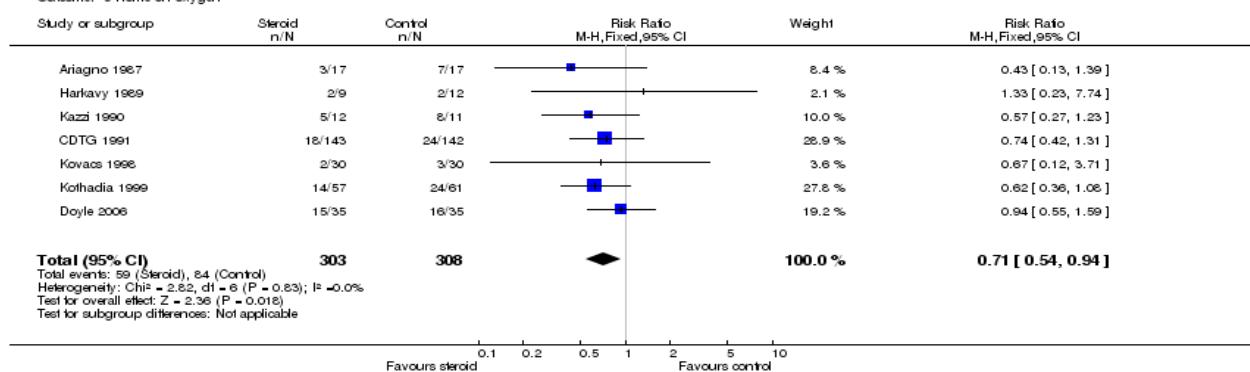
Displasia broncopulmonar a las 36 semanas

Review: Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
 Comparison: 2 Bronchopulmonary dysplasia (BPD)
 Outcome: 2 BPD at 36 weeks



Oxígeno domiciliario

Review: Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
 Comparison: 2 Bronchopulmonary dysplasia (BPD)
 Outcome: 3 Home on oxygen



Parálisis cerebral

Review: Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
 Comparison: 6 Long-term follow-up
 Outcome: 9 Cerebral palsy

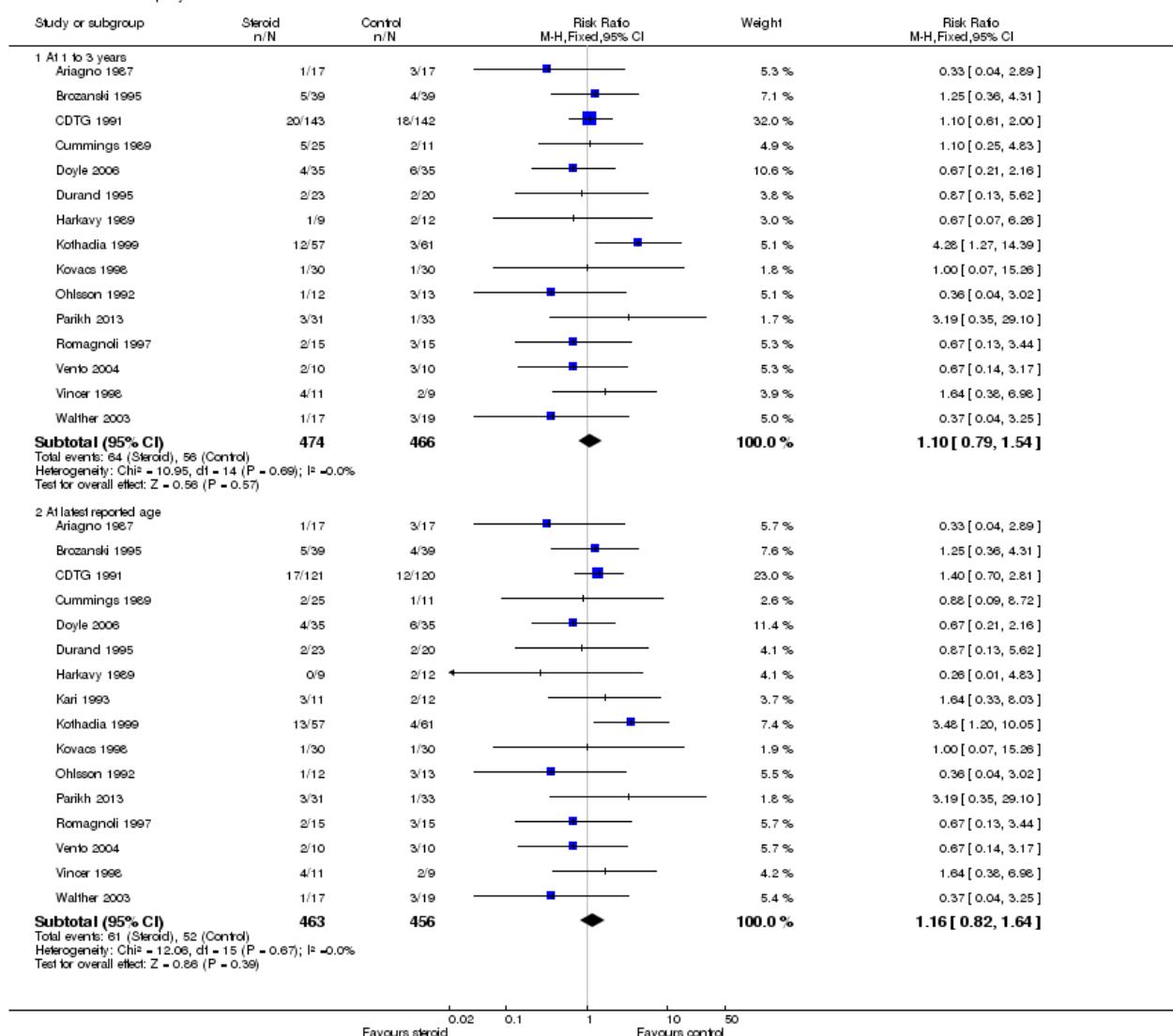


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CORTICOIDES DURANTE DESPUÉS DE LA PRIMERA SEMANA EN PREMATUROS						
Pacientes Intervención Comparación	Recién nacidos prematuros en riesgo (menor de 32 semanas y 1500g), Corticoides después de la primera semana de vida Placebo o no tratamiento					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN corticoides	CON corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad- A las 36 semanas de edad corregida (postmenstrual)	RR 0,82 (0,50 a 1,35) -- (7 ensayos/ 360 pacientes) [(12) (16) (18) (9) (2) (20) (24)]	162 por 1000	133 por 1000	Diferencia: 29 pacientes menos por 1000 (81 menos a 57 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de corticoides después de la primera semana de vida probablemente no disminuye la mortalidad a las 36 semanas.
Displasia broncopulmonar A las 36 semanas de edad corregida (postmenstrual)	RR 0,77 (0,67 a 0,88) -- (11 ensayos/ 580 pacientes) [(9) (10) (11) (8) (16) (18) (20) (24) (25) (21) (12)]	642 por 1000	494 por 1000	Diferencia: 148 pacientes menos por 1000 (77 a 212 menos)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	El uso de corticoides durante la primera semana de vida probablemente disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar.
Oxígeno domiciliario	RR 0,71 (0,54 a 0,94) -- (7 ensayos/ 611 pacientes) [5, 6, 8, 11, 13, 15, 16]	273 por 1000	194 Por 1000	Diferencia: 79 pacientes menos por 1000 (16 a 125 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	El uso de corticoides después de la primera semana de vida disminuye el riesgo de requerir oxígeno domiciliario
Parálisis cerebral	RR 1,16 (0,82 a 1,64) -- (16 ensayos/ 919 pacientes) [5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25]	114 por 1000	132 por 1000	Diferencia: 18 pacientes más por 1000 (21 menos a 73 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	El uso de corticoides después de la primera semana de vida podría aumentar el riesgo de parálisis cerebral, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN corticoides** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON corticoides** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, debido a la amplitud del intervalo de confianza (un nivel para mortalidad, dos para parálisis cerebral).

² Sesgo de publicación demostrado en funnel plot

Fecha de elaboración de la tabla: 15/11/2016

Referencias

1. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*. 2010;98(4):289-96.
2. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10:CD001145.
3. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003;(1):CD001144.
4. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. 2009;123(1):367-77.
5. Jones RA, Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth, and blood pressure. *Pediatrics*. 2005;116(2):379-84.
6. Ariagno RL, Sweeney TE, Baldwin RB, Inguillo D, Martin D.. Controlled trial of dexamethasone in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia: lung function, clinical course and outcome at three years. Unpublished manuscript supplied by authors. 2000.
7. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1985;75(1):106-11
8. O'Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, Goldstein DJ. Follow-up of a randomized, placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics*. 2007;120(3):594-602.
9. Gilmour CH, Sentipal-Walerius JM, Jones JG, Doyle JM, Brozanski BS, Balsan MJ, Mimouni FB. Pulse dexamethasone does not impair growth and body composition of very low birth weight infants. *Journal of the American College of Nutrition*. 1996;14(5):455-62.
10. 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(3):681-7.
11. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB, DART Study Investigators. Outcome at 2 years of age of infants from the DART study: a multicenter, international, randomized, controlled trial of low-dose dexamethasone. *Pediatrics*. 2007;119(4):716-21.
12. Durand M, Sardesai S, McEvoy C. Effects of early dexamethasone therapy on pulmonary mechanics and chronic lung disease in very low birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 1995;95(4):584-90.
13. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(6):979-83.

14. Jones RA, Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: I. Neurologic, psychological, and educational outcomes. *Pediatrics*. 2005;116(2):370-8.
15. Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics*. 1990;86(5):722-7.
16. Kovács L, Davis GM, Faucher D, Papageorgiou A. Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1998;87(7):792-8.
17. Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *European journal of pediatrics*. 1989;148(4):365-7.
18. Ohlsson A, Calvert SA, Hosking M, Shennan AT. Randomized controlled trial of dexamethasone treatment in very-low-birth-weight infants with ventilator-dependent chronic lung disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 1992;81(10):751-6.
19. Stoll BJ, Temprosa M, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Lemons JA, Fanaroff AA, Stevenson DK, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, Verter J. Dexamethasone therapy increases infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999;104(5):e63.
20. Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, Tyson JE. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Preterm Infants Randomized to Stress Dose Hydrocortisone. *PloS one*. 2015;10(9):e0137051.
21. Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. Controlled trial of early dexamethasone treatment for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3-year follow-up. *Pediatrics*. 2002;109(6):e85.
22. Romagnoli C, Vento G, Zecca E, et al. [A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at risk of chronic lung disease]. *Riv Ital Pediatr.* 1998;24:283-8.
23. Scott SM, Backstrom C, Bessman S. Effect of five days of dexamethasone therapy on ventilator dependence and adrenocorticotropic hormone-stimulated cortisol concentrations. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 1997;17(1):24-8.
24. Vento G, Matassa PG, Zecca E, Tortorolo L, Martelli M, De Carolis MP, Maggio L, Zini G, D'Onofrio G, Valentini S, Romagnoli C. Effect of dexamethasone on tracheobronchial aspirate fluid cytology and pulmonary mechanics in preterm infants. *Pharmacology*. 2004;71(3):113-9.
25. Vincer M, Allen AC. Double-blind randomized controlled trial of 6-day pulse of dexamethasone for very low birth weight infants (<1,500 g) who are ventilator-dependent at 4 weeks of age. *Pediatr Res*. 1998;43:201A.
26. Walther FJ, Findlay RD, Durand M. Adrenal suppression and extubation rate after moderately early low-dose dexamethasone therapy in very preterm infants. *Early human development*. 2003;74(1):37-45.