

## RECOMENDACIÓN 2

### BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Síndrome de Dificultad Respiratoria en el recién nacido - 2017

#### PREGUNTA 2 - USO DE DOSIS DE REFUERZO DE CORTICOIDES

Pregunta solicitada: En mujeres embarazadas con parto prematuro inminente que recibieron corticoides prenatales (10 o más días antes), ¿Se debe administrar dosis de refuerzo de corticoides, en comparación a no administrar?

#### BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Síndrome de Dificultad Respiratoria”. 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

Mujeres en riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides (hace 10 o más días)

##### INTERVENCIÓN

Repetir administración de corticoides

##### COMPARACIÓN

Placebo o no uso de corticoides

**DESENLACE (OUTCOME)**

Mortalidad, distress respiratorio del recién nacido, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar o enfermedad crónica pulmonar.

**Resumen de la evidencia identificada**

Se encontraron cinco revisiones sistemáticas que responden a esta pregunta [1-5], que incluyen 13 ensayos aleatorizados [6-17].

**Tabla resumen de la evidencia identificada**

Revisión Sistemática	5 [1-5]
Estudios primarios	13 ensayos aleatorizados [6-18]

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

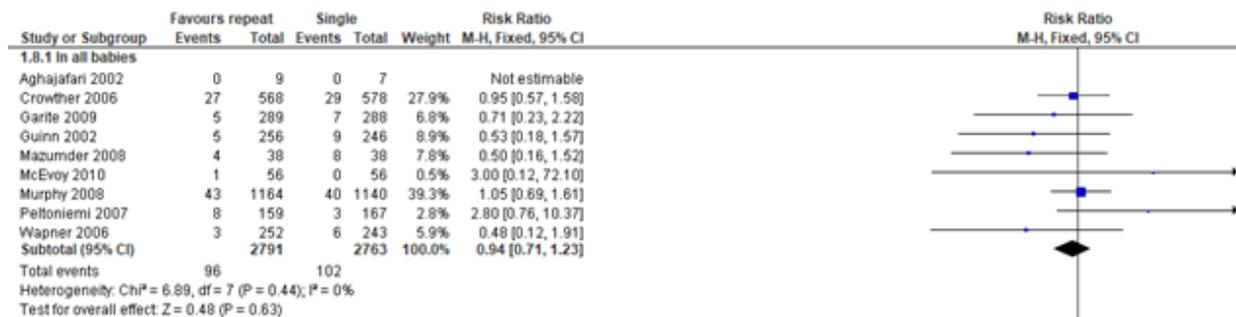
**Estimador del efecto**

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia ([Dosis repetida de corticoides prenatales en mujeres con riesgo de parto prematuro](#)).

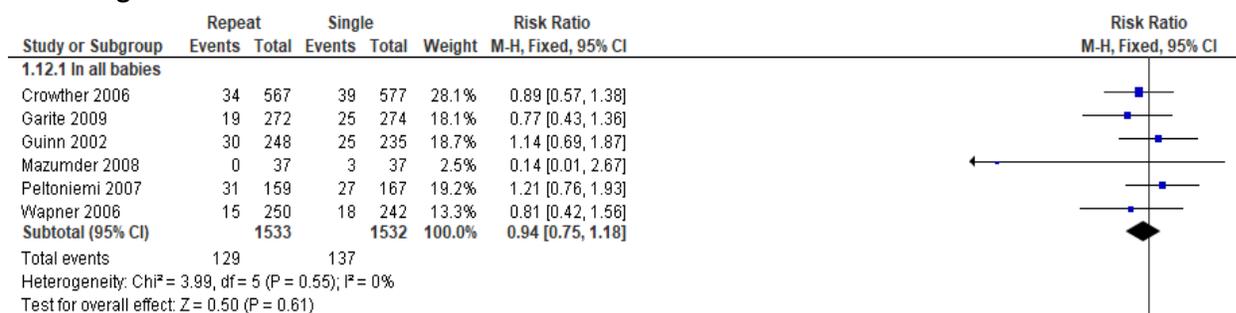
Una revisión sistemática (Cochrane) [1] contiene todos los ensayos identificados en la matriz, a excepción de dos artículos que fueron excluidos por esta revisión por razones justificadas: en un ensayo las pacientes no habían recibido previamente corticoides [7], y en otro fueron aleatorizadas a fenobarbital en vez de corticoides [18]. Por lo tanto, se utilizaron los estimadores de efecto entregados por esta revisión para la confección de la tabla de resumen de resultados.

## Metanálisis

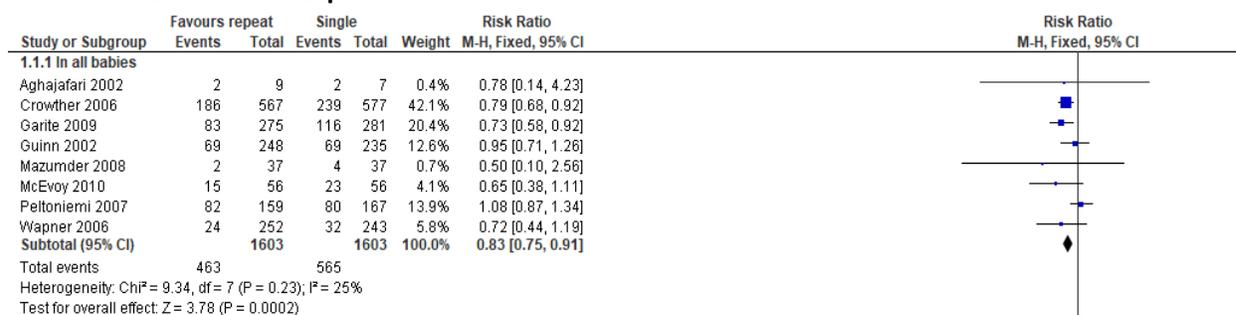
### Mortalidad



### Hemorragia intraventricular



### Síndrome de dificultad respiratoria



### Displasia broncopulmonar

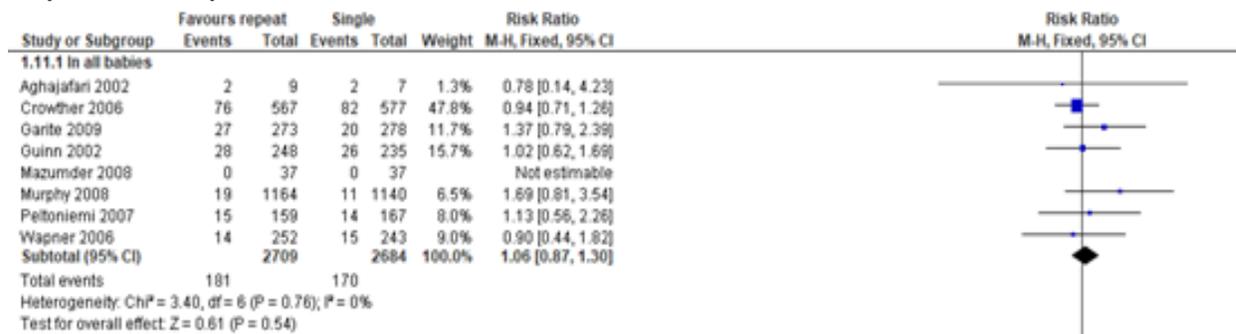


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

DOSIS DE REFUERZO DE CORTICOIDES EN PARTO PREMATURO						
Pacientes	Mujeres en riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más					
Intervención	Dosis de refuerzo de corticoides					
Comparación	Sin dosis de refuerzo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN refuerzo de corticoides	CON refuerzo de corticoides	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,94 (0,71 a 1,23) -- (9 ensayos/ 5554 pacientes) [8, 10-17]	35 por 1000	33 por 1000	Diferencia: 2 pacientes menos por 1000 (10 menos a 8 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en mortalidad.
Hemorragia intraventricular	RR 0,94 (0,75 a 1,18) -- (6 ensayos/ 3065 pacientes) [10-13, 15, 17]	84 por 1000	79 por 1000	Diferencia: 5 pacientes menos por 1000 (21 menos a 15 más)	⊕⊕⊕○ <sup>2,3</sup> Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en mortalidad
Síndrome de dificultad respiratoria	RR 0,83 (0,75 a 0,91) -- (8 ensayos/ 3206 pacientes) [8, 10-13, 15-17]	289 por 1000	240 por 1000	Diferencia: 49 pacientes menos por 1000 (26 a 72 menos)	⊕⊕⊕⊕ <sup>2</sup> Alta	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente disminuye levemente la aparición de síndrome de dificultad respiratoria
Displasia broncopulmonar	RR 1,06 (0,87 a 1,30) -- (8 ensayos/ 5393 pacientes) [10- 17]	67 por 1000	71 por 1000	Diferencia: 4 pacientes más por 1000 (9 menos a 20 más)	⊕⊕⊕○ <sup>2,3</sup> Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en displasia broncopulmonar
Parálisis cerebral	RR 1,03 (0,71 a 1,50) -- (4 ensayos/ 3800 pacientes) [11, 13, 14, 15]	27 por 1000	28 por 1000	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (8 menos a 14 más)	⊕⊕⊕○ <sup>3</sup> Moderada	El uso de dosis de refuerzo de corticoides en mujeres con riesgo de parto prematuro que recibieron corticoides orales hace 10 días o más probablemente resulta en poca o nula diferencia en parálisis cerebral

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

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

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que en Peltoniemi 2007 y Murphy 2008 no está clara la generación de secuencia de aleatorización.

<sup>2</sup> Se decidió no disminuir por riesgo de sesgo, ya que pese a que en Peltoniemi 2007 no está clara la generación de secuencia de aleatorización, su contribución (peso) en el metanálisis es pequeña

<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por amplio intervalo de confianza

Fecha de elaboración de la tabla: 11/10/2017

## Referencias

1. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;7(7):CD003935.
2. Crowther CA, Aghajafari F, Askie LM, Asztalos EV, Brocklehurst P, Bubner TK, Doyle LW, Dutta S, Garite TJ, Guinn DA, Hallman M, Hannah ME, Hardy P, Maurel K, Mazumder P, McEvoy C, Middleton PF, Murphy KE, Peltoniemi OM, Peters D, Sullivan L, Thom EA, Voysey M, Wapner RJ, Yelland L, Zhang S, PRECISE Study Group. Repeat prenatal corticosteroid prior to preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis for the PRECISE study group (prenatal repeat corticosteroid international IPD study group: assessing the effects using the best level of evidence) - study protocol. *Systematic reviews*. 2012;1(1):12.
3. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2010;23(4):244-60.
4. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(7):719-27.
5. McKinlay CJ, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(3):187-94.
6. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah ME. Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2002;24(4):321-9.
7. Mercer B, Egerman R, Beazley D, Sibai B, Carr T, Sepesi J. Steroids reduce fetal growth: analysis of a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(Suppl):S6.
8. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, Segel S, Bowling S, Gravett M, Durand M. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):544.e1-9.
9. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L, Maher J, Helfgott A. The effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):280-4.
10. Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics*. 2008;45(8):661-7.

11. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmäki E, Jouppila P, Hallman M. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics*. 2007;119(2):290-8.
12. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(3):248.e1-9.
13. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer B, Thorp JM, Moawad A, O'Sullivan MJ, Ramin S, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B, Gabbe SG. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(3):633-42.
14. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9656):2143-51.
15. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1913-9
16. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah ME. Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2002;24(4):321-9.
17. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, Davies J, Hanlon-Lundberg K, Simpson L, Stone J, Wing D, Ogasawara K, Muraskas J. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(13):1581-7.
18. Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;184(2):196-202.