

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Displasia Broncopulmonar del
Prematuro - 2017

ÍNDICE

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	3
MÉTODOS.....	3
Formato de la Tabla SoF.....	4
RESULTADOS	5
Pregunta 1.- Corticoides tardíos (luego de primera semana) en prematuros.....	5
Pregunta 2.- Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) para ductus arterioso persistente en prematuros	11
Pregunta 3.- Cafeína comparado con otras xantinas para prematuros en riesgo de apnea	16
Pregunta 4.- Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar secundaria a displasia broncopulmonar	21
Pregunta 5.- Traqueotomía en displasia broncopulmonar.....	23

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (https://love.epistemonikos.org/#/diseases/bronchopulmonary_dysplasia/about), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas *Summary of Findings Tables* con el método GRADE.

Se recibió un total de 6 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:

- a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.

- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos serán realizados a través de los programas RevMan y GRADE.

- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

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?

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

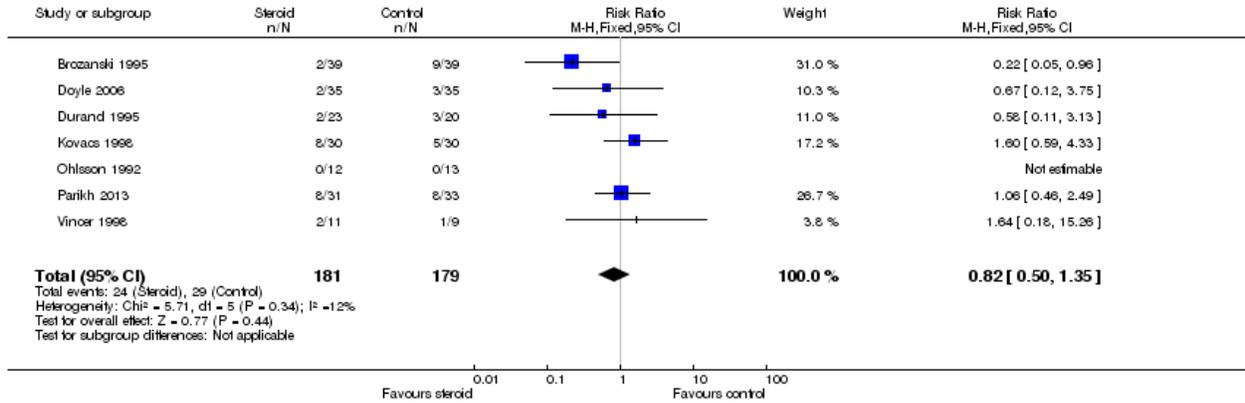
Estimador del efecto

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

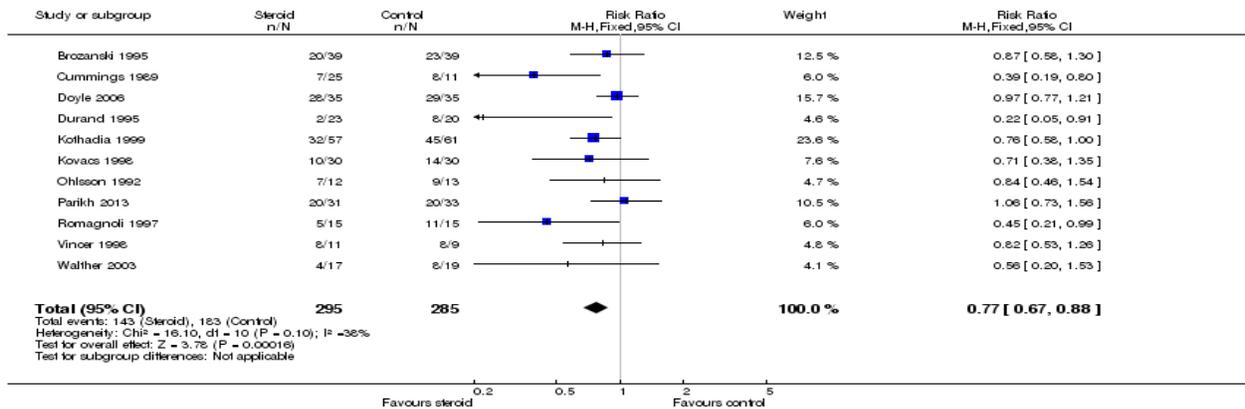
Mortalidad a las 36 semanas

Review: Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants
 Comparison: 1 Mortality
 Outcome: 2 Mortality at 36 weeks



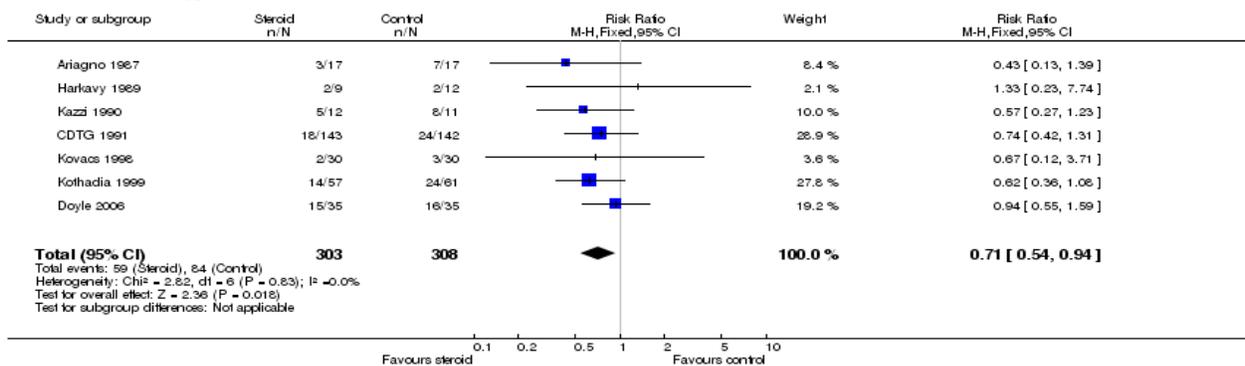
Displasia broncopulmonar a las 36 semanas

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: 5 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

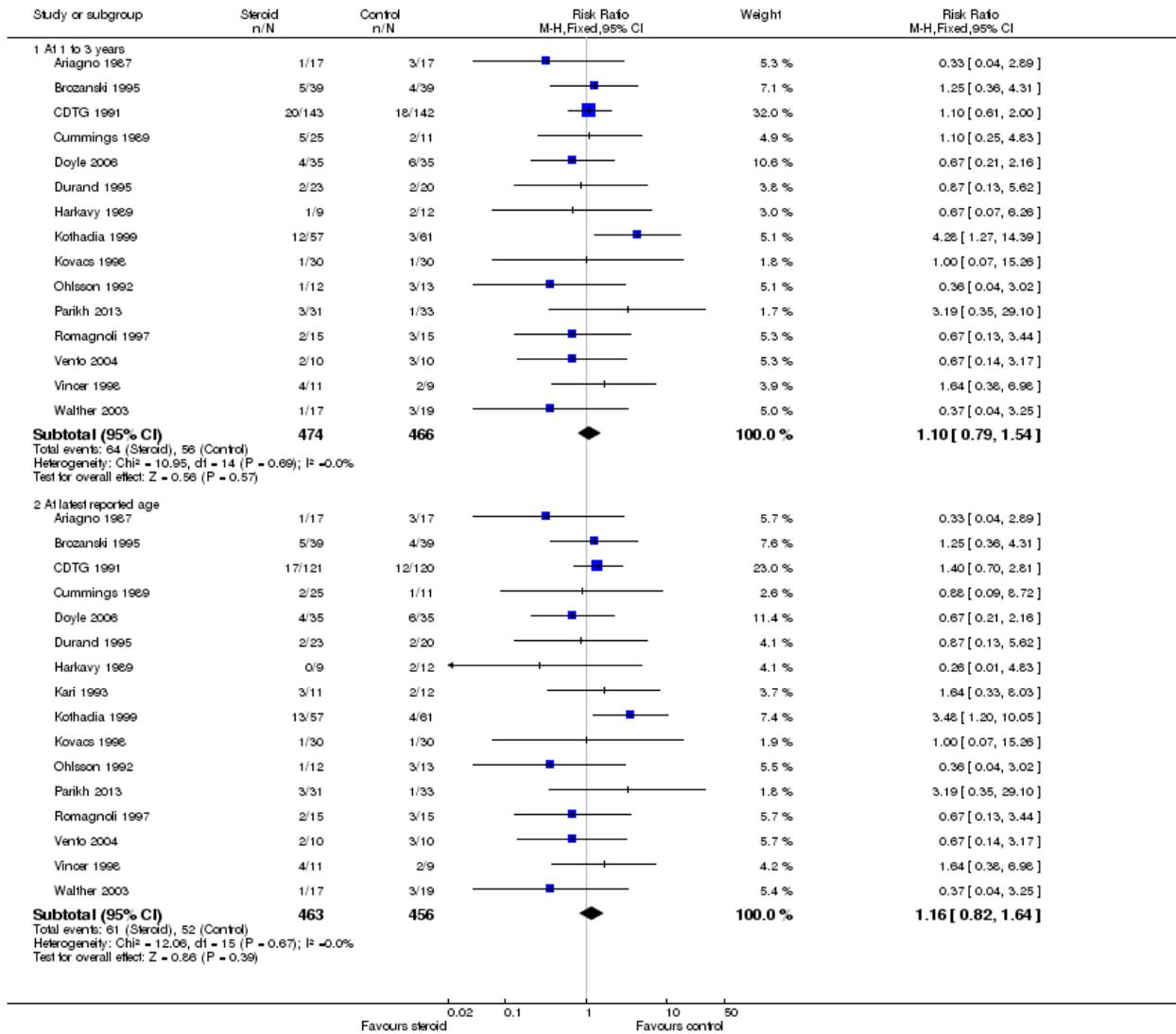


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

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 broncopulmo nar 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 adrenocorticotrophic 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.

PREGUNTA 2.- CIERRE TERAPÉUTICO (FARMACOLÓGICO O QUIRÚRGICO) PARA DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros con ductus abierto, ¿Se debe realizar cierre terapéutico (quirúrgico o farmacológico), en comparación a no realizar (evolución espontánea)?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con ductus arterioso persistente.

INTERVENCIÓN

Cierre terapéutico.

COMPARACIÓN

Placebo o no tratamiento.

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad a los 28 días, hemorragia intraventricular, enfermedad pulmonar crónica a los 28 días, enterocolitis necrotizante

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas [1-6] que incluyen 12 estudios primarios que responden la pregunta de interés, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados [7-18].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	12 [7-18]

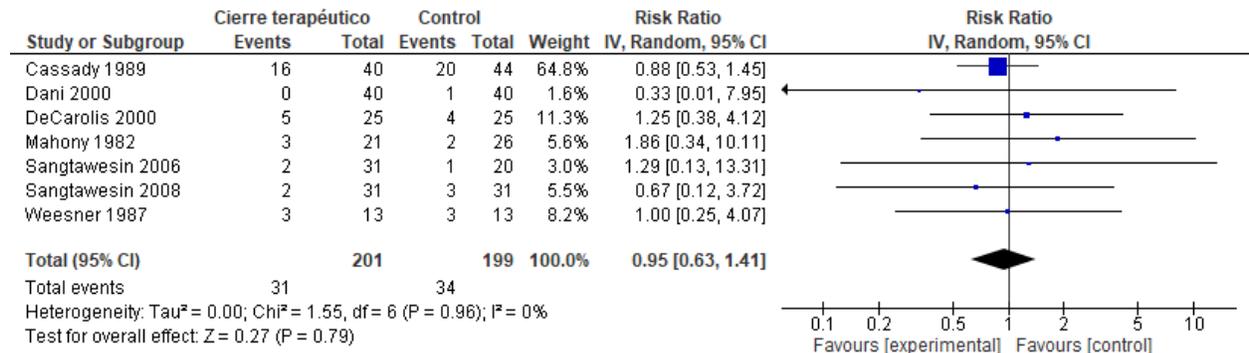
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

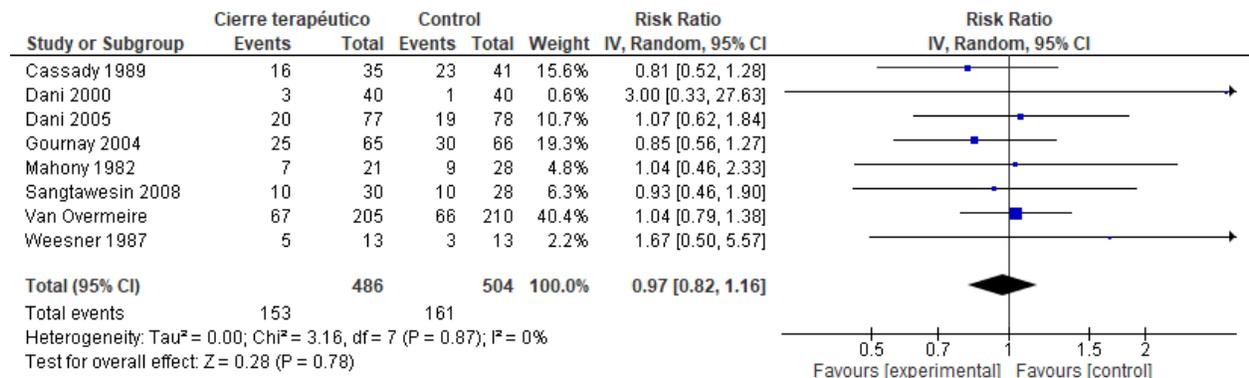
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Cualquier tratamiento profiláctico comparado con placebo o no tratamiento para cierre terapéutico en ductus arterial persistente](#). Considerando que ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, se rehízo el metanálisis

Metanálisis

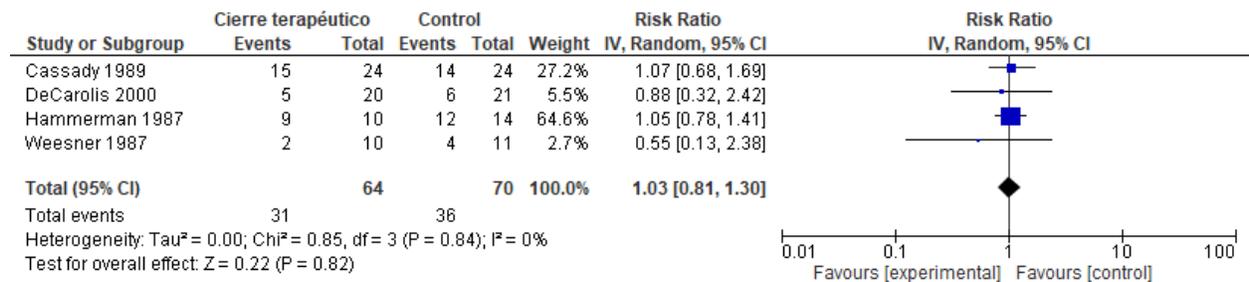
Mortalidad a los 28 días



Hemorragia intraventricular



Enfermedad pulmonar crónica a los 28 días



Enterocolitis necrotizante

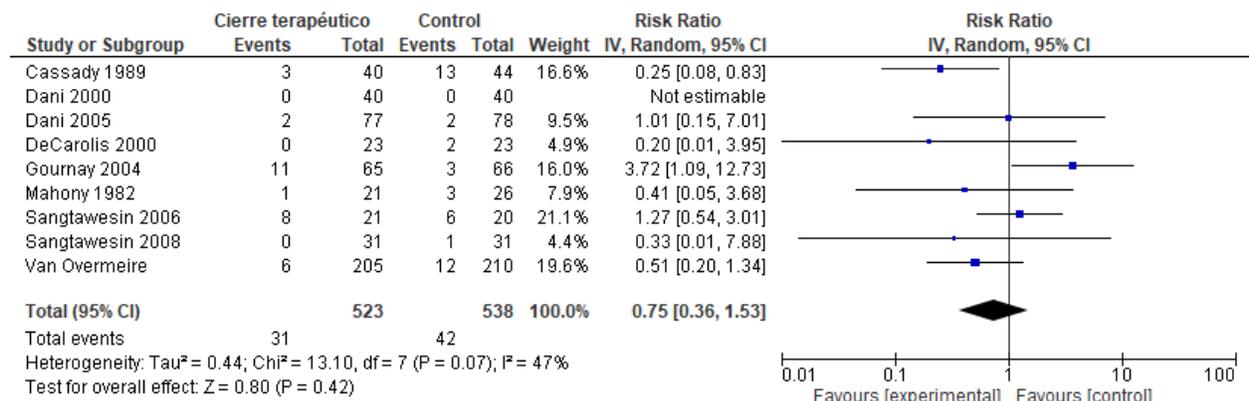


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CIERRE TERAPÉUTICO (FARMACOLÓGICO O QUIRÚRGICO) COMPARADO CON PLACEBO O NO TRATAMIENTO PARA DUCTUS ARTERIAL PERSISTENTE						
Pacientes	Ductus arterial persistente					
Intervención	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico)					
Comparación	Placebo o no tratamiento					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Cierre terapéutico	CON Cierre terapéutico	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad a los 28 días	RR 0,95 (0,63 a 1,41) (7 estudios / 400 pacientes) [(7) (8) (10) (13) (15) (16) (18)]	171 por 1000	162 por 1000	Diferencia: 9 pacientes menos por 1000 (63 menos a 70 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría disminuir mortalidad en prematuros con ductus persistente.
Hemorragia intraventricular	RR 0,97 (0,82 a 1,16) (8 estudios / 990 pacientes) [(7) (8) (9) (11) (13) (15) (14) (18)]	319 por 1000	310 por 1000	Diferencia: 9 pacientes menos por 1000 (58 menos a 51 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría disminuir mortalidad en prematuros con ductus persistente.
Enfermedad pulmonar crónica a los 28 días	RR 1,03 (0,81 a 1,3) (4 estudios/134 pacientes) [(7) (10) (12) (18)]	514 por 1000	530 por 1000	Diferencia: 16 pacientes más por 1000 (98 menos a 154 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría tener poco o nulo impacto en enfermedad pulmonar crónica en prematuros con ductus persistente.
Enterocolitis necrotizante	RR 0,75 (0,36 a 1,53) (9 estudios / 1061 pacientes) [(7) (8) (9) (10) (11)(13) (14) (15) (16)]	78 por 1000	59 por 1000	Diferencia: 19 pacientes menos por 1000 (50 menos a 41 más)	⊕○○○ ^{1,3} Muy baja	No está claro si cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento cambia la ocurrencia de enterocolitis necrotizante.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

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

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

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia detectada en I2 de 47%

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que algunos ensayos no estaba clara la secuencia de aleatorización y otros no fueron ciegos.

Fecha de elaboración de la tabla: 19/11/2017

Referencias

1. Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous ibuprofen in preterm newborns. *Seminars in perinatology*. 2006;30(3):114-20.
2. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(1):CD003745.
3. Gouyon JB, Kibleur Y. Efficacy and tolerability of enteral formulations of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clinical therapeutics*. 2010;32(10):1740-8
4. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(1):CD006181
5. Mosalli R, Alfaleh K, Paes B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Annals of pediatric cardiology*. 2009;2(2):120-6.
6. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(7):CD004213
7. Cassidy G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *The New England journal of medicine*. 1989;320(23):1511-6.
8. Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, Rubaltelli FF. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2000;89(11):1369-74.
9. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics*. 2005;115(6):1529-35
10. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, Delogu AB, Tortorolo G. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *European journal of pediatrics*. 2000;159(5):364-8
11. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9449):1939-44
12. Hammerman C, Strates E, Komar K, Bui K. Failure of prophylactic indomethacin to improve the outcome of the very low birth weight infant. *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1987;10(6):393-404
13. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*. 1982;306(9):506-10.
14. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, Weyler J, Harrewijn I, Langhendries JP. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9449):1945-9

15. Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2009;91 Suppl 3:S28-34
16. Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2006;89(3):314-21
17. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996;275(7):539-44
18. Weesner KM, Dillard RG, Boyle RJ, Block SM. Prophylactic treatment of asymptomatic patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Southern medical journal*. 1987;80(6):706-8

PREGUNTA 3.- CAFEÍNA COMPARADO CON OTRAS XANTINAS PARA PREMATUROS EN RIESGO DE APNEA

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros en riesgo de apnea, ¿Se debe usar cafeína, en comparación a usar otras xantinas?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

RN prematuros menores de 32 semanas o de 1.500 grs.

INTERVENCIÓN

Cafeína

COMPARACIÓN

Teofilina

DESENLACE (OUTCOME)

Mantención de apneas entre los días 1 y 3 y entre los días 5 y 7; tasa media de apneas/100 entre el día 1 y 3 y entre los días 5 y 7; efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron dos revisiones sistemáticas, que incluyen 5 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	2 [1-2]
Estudios primarios	5 ensayos controlados aleatorizados [3-7]

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: [cafeína versus otras xantinas para la prevención de apnea en prematuros](#). Considerando que una revisión sistemática identificada incluye todos los estudios primarios relevantes, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

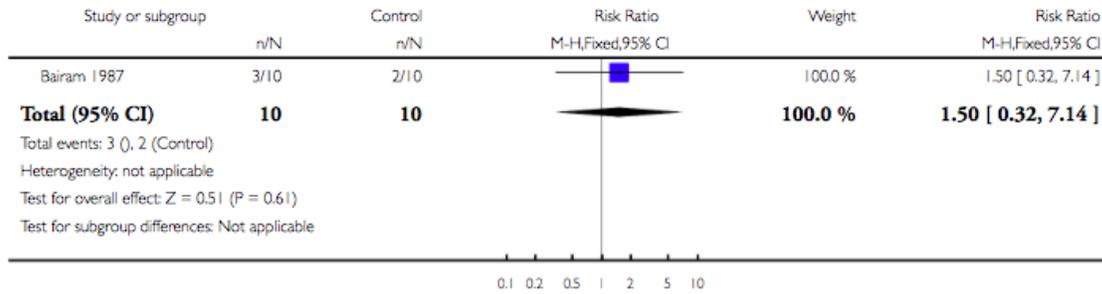
Persistencia de apneas

Analysis 1.2. Comparison 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants), Outcome 2 Continuing apnea at 5-7 days.

Review: Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants

Comparison: 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants)

Outcome: 2 Continuing apnea at 5-7 days



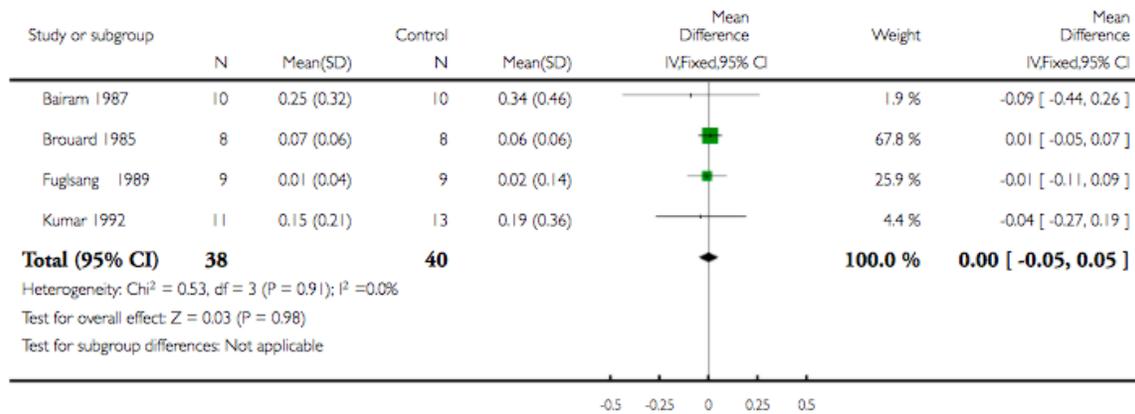
Promedio de apneas en 100 minutos.

Analysis 1.4. Comparison 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants), Outcome 4 Mean apnea rate /100 mins at 5-7 days.

Review: Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants

Comparison: 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants)

Outcome: 4 Mean apnea rate /100 mins at 5-7 days



Efectos adversos.

Analysis 1.5. Comparison 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants), Outcome 5 Side effects.

Review: Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants

Comparison: 1 Caffeine vs. theophylline for apnea in preterm infants (all infants)

Outcome: 5 Side effects

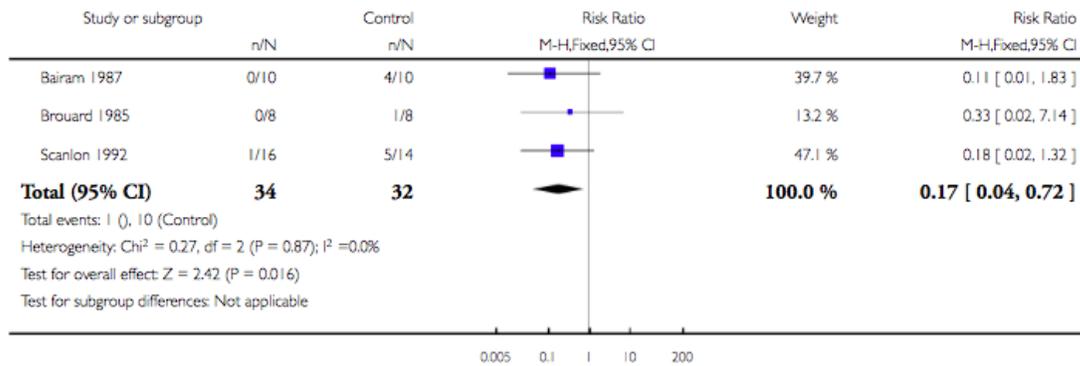


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

USO DE CAFÉINA VERSUS OTRAS XANTINAS PARA PREVENIR APNEAS DEL PREMATURO						
Pacientes	Prematuros menores a 32 semanas o 1.500 grs.					
Intervención	Cafeína					
Comparación	Teofilina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Otras xantinas	CON cafeína	Diferencia (IC 95%)		
Persistencia de apneas	RR 1,50 (0,32 a 7,14) (1 ensayo/ 20 pacientes) [(7)]	200 por 1000	300 por 1000	Diferencia: 100 pacientes más por 1000 (136 menos a 1.228 más)	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No es claro si la cafeína disminuye el riesgo de apneas en prematuros porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Promedio de apneas en 100 minutos	-- (4 ensayos/ 78 pacientes) [(7) (5) (3) (6)]	0,1 apneas en 100 minutos	0,1 apneas en 100 minutos	DM: 0 apneas en 100 minutos (-0,05 a 0,05 más).	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja	No es claro si la cafeína disminuye el promedio de apneas en prematuros porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Efectos adversos	RR 0,17 (0,04 a 0,72) (3 ensayos/ 66 pacientes) [(7) (5) (4)]	313 Por 1000	53 por 1000	Diferencia: 260 pacientes menos por 1000 (300 menos a 88 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	La cafeína probablemente presenta menos efectos adversos que la teofilina en prematuros.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

DM: Diferencia de media.

RR: Riesgo relativo.

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

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

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo de los estudios primarios

² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión

³ Se disminuyó un niveles de certeza de evidencia por imprecisión

Fecha de elaboración de la tabla: noviembre 2017

Referencias

- Henderson-Smart DJ, Steer PA. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2010;January 20(1):CD000273.
- Comer AM, Perry CM, Figgitt DP. Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. Paediatric drugs. 2001;3(1):61-79.
- Fuglsang G, Nielsen K, Kjaer Nielsen L, Sennels F, Jakobsen P, Thelle T. The effect of caffeine compared with theophylline in the treatment of idiopathic apnea in premature infants. Acta paediatrica Scandinavica. 1990;78(5):786-8.
- Scanlon JE, Chin KC, Morgan ME, Durbin GM, Hale KA, Brown SS. Caffeine or theophylline for neonatal apnoea?. Archives of disease in childhood. 1992;67(4 Spec No):425-8.

5. Brouard C, Moriette G, Murat I, Flouvat B, Pajot N, Walti H, de Gamarra E, Relier JP. Comparative efficacy of theophylline and caffeine in the treatment of idiopathic apnea in premature infants. *American journal of diseases of children (1960)*. 1985;139(7):698-700.
6. Kumar, SP, Mehta, PN, Bradley, BS, Ezhuthachan, SG. Documented monitoring (DM) shows theophylline (T) to be more effective than caffeine (C) in prematurity apnea (PA). *Pediatric Research*. 1992;31:208A.
7. Bairam A, Boutroy MJ, Badonnel Y, Vert P. Theophylline versus caffeine: comparative effects in treatment of idiopathic apnea in the preterm infant. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(4):636-9.

PREGUNTA 4.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar y diagnóstico de hipertensión pulmonar, ¿Se debe dar tratamiento farmacológico para tratar la hipertensión pulmonar, en comparación a no dar?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PIC

POBLACIÓN:

Recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar y diagnóstico de hipertensión pulmonar

INTERVENCIÓN:

Tratamiento farmacológico

COMPARACIÓN

No usar

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda a través de síntesis amplia y guías clínicas, sin encontrar ningún estudio que permita estimar el efecto.

Se analizaron 7 artículos provistos por el panel de expertos convocado para elaborar la guía [1-7]. Un artículo [1] corresponde a una revisión narrativa; cuatro estudios [2-5] corresponden a series de casos no controladas, las cuales no permiten generar un estimador del efecto; un artículo corresponde a un estudio descriptivo para caracterizar a los pacientes que reciben sildenafil, pero no aborda la eficacia[6].

Uno de los estudios, si bien responde a la pregunta, es de diseño observacional y retrospectivo, lo cual sumado a que fue obtenido de manera no sistemática, con el consecuente riesgo de sesgo de publicación, hace desaconsejable su utilización para la toma de decisiones [7]. Además, al analizar el estudio constatamos que no existen razones para subir su certeza de evidencia, por lo que cualquier estimación proveniente de éste debe ser considerada de muy baja certeza.

Se revisaron las referencias de los documentos enviados, sin encontrar ningún otro estudio relevante que permita estimar el efecto.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de los estudios

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

1. Papoff P, Cerasaro C, Caresta E, Barbàra CS, Midulla F, Moretti C. Current strategies for treating infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25 Suppl 3:15-20
2. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. *J Pediatr.* 2009 Mar;154(3):379-84, 384.e1-2
3. Padula M A, Grover TR, Brozanski B, Zaniletti I, Nelin LD, Asselin JM, Reber KM. Therapeutic interventions and short-term outcomes for infants with severe bronchopulmonary dysplasia born at < 32 weeks' gestation. 2013. *Journal of Perinatology*, 33(11): 877–881
4. Kadmon G, Schiller O, Dagan T, Bruckheimer E, Birk E, Schonfeld T. Pulmonary hypertension specific treatment in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2017 Jan;52(1):77-83
5. Trottier-Boucher MN, Lapointe A, Malo J, Fournier A, Raboisson MJ, Martin B, Moussa A. Sildenafil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Cardiol.* 2015 Aug;36(6):1255-60
6. Backes CH, Reagan PB, Smith CV, Jadcherla SR, Slaughter JL. Sildenafil Treatment of Infants With Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *Hosp Pediatr.* 2016 Jan;6(1):27-33
7. Tan K, Krishnamurthy MB, O'Heney JL, Paul E, Sehgal A. Sildenafil therapy in bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension: a retrospective study of efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2015 Aug;174(8):1109-15

PREGUNTA 5.- TRAQUEOTOMÍA EN DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar dependientes de ventilación mecánica a las 40-50 semanas de edad gestacional corregida, ¿Se debe hacer traqueotomía, en comparación a no hacer?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PIC

POBLACIÓN:

Recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar y diagnóstico de hipertensión pulmonar

INTERVENCIÓN:

Tratamiento farmacológico

COMPARACIÓN

No usar

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas para responder la pregunta solicitada. Se extendió la búsqueda a través de síntesis amplia y guías clínicas, sin encontrar ningún estudio que permita estimar el efecto.

Se analizaron 12 artículos provistos por el panel de expertos convocado para elaborar la guía [1-12]. Un artículo corresponde a una revisión narrativa que no menciona ningún estudio relevante[1]; otro artículo corresponde a una serie de casos sobre una pregunta diferente (múltiples cursos de ventilación mecánica en prematuros de bajo peso extremo) [2]; otro corresponde a una revisión no sistemática (sin criterios de inclusión-exclusión) e incluye solo series de casos [3]; seis estudios corresponden a series de casos no comparativas [4-9]; y otro estudio compara diferentes pesos de nacimiento y el impacto en traqueostomía [10]. Finalmente, dos estudios, si bien responden a la pregunta, corresponden a estudios observacionales y retrospectivos, lo cual sumado a que fueron obtenidos de manera no sistemática, con el consecuente riesgo de sesgo de publicación, hace desaconsejable su utilización para la toma de decisiones [11-12]. Además, al analizar los estudios constatamos que no existen razones para subir su certeza de evidencia, por lo que cualquier estimación proveniente de estos debe ser considerada de muy baja certeza.

Se revisaron las referencias de los documentos enviados, sin encontrar ningún otro estudio relevante que permita estimar el efecto.

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	0
Estudios primarios	No encontrados

Análisis de los estudios

No aplica

Metanálisis

No aplica

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

No aplica

Referencias

1. Papoff P, Cerasaro C, Caresta E, Barbàra CS, Midulla F, Moretti C. Current strategies for treating infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25 Suppl 3:15-20
2. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* 2015 Nov;169(11):1011-7
3. Kremer B, Botos-Kremer AI, Eckel HE, Schlöndorff G. Indications, complications, and surgical techniques for pediatric tracheostomies--an update. *J Pediatr Surg.* 2002 Nov;37(11):1556-62
4. Padula M A, Grover TR, Brozanski B, Zaniletti I, Nelin LD, Asselin JM, Reber KM. Therapeutic interventions and short-term outcomes for infants with severe bronchopulmonary dysplasia born at < 32 weeks' gestation. 2013. *Journal of Perinatology*, 33(11): 877.
5. Cristea AI, Carroll AE, Davis SD, Swigonski NL, Ackerman VL. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. *Pediatrics.* 2013 Sep;132(3):e727-34
6. Mahadevan M, Barber C, Salkeld L, Douglas G, Mills N. Pediatric tracheotomy: 17 year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007 Dec;71(12):1829-35
7. Cristea AI, Ackerman VL, Swigonski NL, Yu Z, Slaven JE, Davis SD. Physiologic findings in children previously ventilator dependent at home due to bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Nov;50(11):1113-8
8. Murthy K, Savani RC, Lagatta JM, Zaniletti I, Wadhawan R, Truog W, Grover TR, Zhang H, Asselin JM, Durand DJ, Short BL, Pallotto EK, Padula MA, Dykes FD, Reber KM, Evans JR. Predicting death or tracheostomy placement in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2014 Jul;34(7):543-8
9. Lee JH, Smith PB, Quek MB, Laughon MM, Clark RH, Hornik CP. Risk Factors and In-Hospital Outcomes following Tracheostomy in Infants. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:39-44.e1
10. Pereira KD, MacGregor AR, McDuffie CM, Mitchell RB. Tracheostomy in preterm infants: current trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;129(12):1268-71
11. Viswanathan S, Mathew A, Worth A, Mhanna MJ. Risk factors associated with the need for a tracheostomy in extremely low birth weight infants. *Pediatr Pulmonol.* 2013 Feb;48(2):146-50
12. Sisk EA, Kim TB, Schumacher R, Dechert R, Driver L, Ramsey AM, Lesperance MM. Tracheotomy in very low birth weight neonates: indications and outcomes. *Laryngoscope.* 2006 Jun;116(6):928-33